

# THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES  
DE L'UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

PAR

**JACQUES SOULIER**

PHARMACIEN

LICENCIÉ ÈS SCIENCES PHYSIQUES

---

## 1<sup>RE</sup> THÈSE

ÉTUDE DE CÉTONES CYCLANIQUES  
SYNTHÈSES EN SÉRIE CYCLOPROPANIQUE

## 2<sup>E</sup> THÈSE

PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ

---

Soutenues, le avril 1959, devant la Commission d'examen

---

|      |   |                                   |   |                   |
|------|---|-----------------------------------|---|-------------------|
| Jury | { | MM. MOUSSERON, <i>Président</i> . | { | <i>Assesseurs</i> |
|      |   | RABINOVITCH,                      |   |                   |
|      |   | JACQUIER,                         |   |                   |

---

MONTPELLIER  
IMPRIMERIE DE LA CHARITÉ  
(Pierre-Rouge)

---

1959



**ÉTUDE DE CÉTONES CYCLANIQUES**  
**SYNTHÈSES en SÉRIE CYCLOPROPANIQUE**



# THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES  
DE L'UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

PAR

**JACQUES SOULIER**

PHARMACIEN

LICENCIÉ ÈS SCIENCES PHYSIQUES

---

## 1<sup>RE</sup> THÈSE

ÉTUDE DE CÉTONES CYCLANIQUES  
SYNTHÈSES EN SÉRIE CYCLOPROPANIQUE

## 2<sup>E</sup> THÈSE

PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ

---

*Soutenues, le      avril 1959, devant la Commission d'examen*

---

|      |   |                                  |   |                   |
|------|---|----------------------------------|---|-------------------|
| Jury | { | MM. MOUSSERON, <i>Président.</i> | { | <i>Assesseurs</i> |
|      |   | RABINOVITCH,                     |   |                   |
|      |   | JACQUIER,                        |   |                   |

---

MONTPELLIER  
IMPRIMERIE DE LA CHARITÉ  
(Pierre-Rouge)

---

1959



# FACULTÉ DES SCIENCES

## DE

# L'UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

---

MM.

*Professeurs honoraires* ... J. PAVILLARD, R. JACQUES, J. CABANNES,  
M. CASTERAS, E. CARRIÈRE,  
E. TURRIÈRE, J. SOULA.

*Doyen* ... P. MATHIAS, Professeur de Zoologie et Biologie générale.

*Professeurs titulaires* ..... M. MOUSSERON, Chimie Organique.  
L. EMBERGER, Botanique.  
C. BOUHET, Physique.  
G. DENIZOT, Géologie.  
P. CHATELAIN, Minéralogie et Cristallographie.  
Mlle O. TUZET, Zoologie et Biologie animale.  
Mlle G. CAUQUIL, Chimie Organique.  
J. GRANIER, Physique.  
J.-L. TROCHAIN, Botanique Coloniale.  
G. COUCHET, Mécanique Rationnelle.  
J. SALVINIEN, Chimie Physique.  
J.-P. KAHANE, Mathématiques Pures.  
Mlle A.-M. VERGNOUX, Physique.

*Professeurs sans chaire* ... O. DIVE, Mathématiques.  
P. VIELES, Chimie.  
J. MOTTE, Botanique.  
J. RABINOVITCH, Physique.  
J. AVIAS, Géologie.

*Maîtres de Conférences* ... P. SILBER, Chimie Minérale.  
E. KAHANE, Chimie Biologique.  
R. JACQUIER, Chimie.  
R. JOUTY, Physique.  
J. MOREAU, Mathématiques.  
B. CHARLES, Mathématiques.  
R. NOZERAN, Botanique.  
C. CHALIN, Physique.  
J. JULLIEN, Chimie.  
A. CASADEVALL, Chimie.  
M. LEFRANC, Mathématiques.  
BLANCHARD, Mathématiques.  
LAFON, Physique.

*Secrétaire honoraire* ..... DUBOIS.

*Secrétaire* ..... R. ROUCAIROL.

A MES PARENTS

A MA FEMME

A TOUS LES MIENS



A MON MAÎTRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR MAX MOUSSERON

Professeur à la Faculté des Sciences

Directeur de l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Montpellier

Correspondant de l'Institut

A MONSIEUR LE PROFESSEUR RABINOVITCH

Professeur à la Faculté des Sciences

A MONSIEUR LE PROFESSEUR JACQUIER

Maître de Conférences à la Faculté des Sciences



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

## AVANT - PROPOS

---

Je suis particulièrement heureux, avant d'exposer ce travail, de pouvoir exprimer à mon maître, Monsieur le Professeur MOUSSERON, mes sentiments de très vive et très sincère reconnaissance ; ses conseils bienveillants m'ont guidé au cours de mes études et, lorsqu'il m'a fait l'honneur de m'accepter au nombre de ses élèves, j'ai pu apprécier ses immenses qualités de chef d'Ecole, son dynamisme, et son inlassable activité de chercheur, qui resteront toujours pour moi un exemple ; ses encouragements, ses conseils avisés, et les puissants moyens de travail qu'il met à la disposition de ses élèves m'ont permis de mener à bien cette thèse ;

Qu'il trouve ici l'expression de ma très respectueuse et très profonde gratitude.

Je remercie vivement Monsieur le Professeur RABINOVITCH d'avoir bien voulu accepter de siéger à ce jury.

Monsieur le Professeur JACQUIER a guidé ce travail pas à pas ; il m'a inculqué avec patience les nombreux éléments qui concourent à la formation d'un chimiste ; son érudition, sa méthode de travail, ses hautes compétences m'ont initié aux joies de la recherche ; je suis heureux de lui dire mon attachement et ma reconnaissance.

Mes Maîtres de la Faculté de Pharmacie ont développé ma culture scientifique : je leur en exprime ici toute ma gratitude.

Je remercie Monsieur le Docteur WINTERNITZ dans le laboratoire de qui ont été effectués les dosages analytiques et les chromatographies en phase vapeur, ainsi que Mademoiselle MARTIN qui a pris de nombreux spectres infra-rouges et ultra-violets.

Je sais gré à mes camarades de laboratoire de l'atmosphère de cordialité et de bonne humeur qui a rendu agréable l'accomplissement de ce travail.

Mes remerciements s'adressent enfin au Centre National de la Recherche Scientifique qui, en m'acceptant comme stagiaire puis comme Attaché de recherches, m'a donné les moyens matériels de réaliser cette thèse.

J. S.

---

## INTRODUCTION

---

Notre travail est axé sur la synthèse et l'étude de cétones cyclopropaniques ; ces produits sont intéressants à plusieurs titres : tout d'abord, du fait des difficultés de synthèse, ils sont relativement peu connus, et beaucoup reste à faire dans le domaine purement préparatif ; d'autre part, la structure électronique du noyau cyclopropanique est encore discutée [37] : la théorie des tensions de BAEYER a été peu à peu complétée et modifiée, les nouveaux concepts sur les liaisons carbonées dans les composés organiques nous faisant voir ce petit cycle sous un jour nouveau. Enfin au point de vue spectral, l'accord n'est pas unanime entre les diverses écoles : la spectrographie UV nous propose de voir dans une cétone  $\alpha$ -cyclopropanique quelque chose d'« intermédiaire » entre une cétone conjuguée  $\alpha$ -éthylénique et une cétone saturée ; le problème de la transmission de la conjugaison par un noyau cyclopropanique est étudié actuellement par plusieurs écoles. L'absorption dans l'IR est connue avec moins de certitude : certains auteurs considèrent telles raies spectrales comme « caractéristiques » du noyau cyclopropanique, d'autres contestent leur généralité.

Un certain nombre de méthodes ont été proposées pour parvenir à des dérivés cyclopropaniques :

### 1<sup>o</sup>) Réactions d'élimination 1-3 :

a) Déshalogénéation par le zinc, dans divers solvants, de dérivés dihalogénés 1-3 : c'est la méthode de GUSTAVSON.

b) Déhydrodésalogénation de composés chlorés ou bromés, à partir desquels la formation de produits éthyléniques est défavorisée, soit parce qu'il n'y a pas d'hydrogène en  $\alpha$  de l'halogène, soit parce que l'hydrogène en  $\beta$  est activé par un groupement attracteur d'électrons (fonctions cétone, ester, nitrile, dérivé nitré, etc...). Dans le même type de réaction, on peut avoir, à la place d'un halogène, une fonction alcool estérifiée par l'acide paratoluène-sulfonique.

c) Traitement par le zinc ou le magnésium de dérivés bromo-éthérés 1-3 : c'est une application de la méthode de BOORD utilisée dans la synthèse des oléfines.

2°) **Décomposition thermique de pyrazolines** obtenues soit par action de l'hydrazine sur une cétone  $\alpha$ -éthylénique, soit par action d'un dérivé diazo (diazocalcane, diazocétone) sur une double liaison activée (par une fonction ester par exemple).

3°) **Action de radicaux libres sur des oléfines** : on peut ranger dans cette catégorie la réaction du diazoacétate d'éthyle et de certaines diazocétones sur les hydrocarbures éthyléniques, la réaction du bromoforme ou du chloroforme sur les doubles liaisons en présence d'une base forte.

4°) **Réactions ioniques mettant en jeu le malonate d'éthyle sodé** : action sur le dibromo-1,3 propane, sur les dibromo-1,4 alcènes-2, dans les séries aliphatique et cyclanique.

Dans notre travail, nous avons tout d'abord étudié des désalogénations par le zinc dans l'éthanol d' $\alpha\alpha'$ -dibromocyclanones ; nous avons pu montrer qu'il se produit surtout des réactions de réduction et de substitution, et que l'on n'obtient pas de produits cyclopropaniques, du fait de la présence du carbonyle.

Dans une seconde partie, faisant agir la diazoacétone sur une double liaison éthylénique activée (acrylate de méthyle), nous avons obtenu l'acétyl-2 cyclopropane carboxylate de méthyle trans ; nous avons préparé par une autre voie la forme cis, et en avons étudié l'isomérisation par la soude ; parallèlement, nous nous sommes intéressé à d'autres acétyl-2 carbométhoxy-1 cyclanes, en nous attachant à décrire les divers isomères structuraux possibles.

La troisième partie décrit la synthèse de l'acide  $\alpha$ -isopropyl acrylique, à partir duquel, par une suite de réactions, nous préparons une cétone terpénique cyclopropanique, l'umbellulone, connue et étudiée depuis longtemps, mais qui n'avait encore jamais été synthétisée.

## PREMIÈRE PARTIE

---

### DÉSHALOGÉNATION ZINCIQUE D' $\alpha\alpha'$ -DIBROMOCYCLANONES

---

La déshalogénéation par le zinc, dans divers solvants, de dérivés dibromés 1-3 a été l'une des premières méthodes utilisées pour préparer des produits à noyau cyclopropanique ; c'est un cas particulier de la réaction de GUSTAVSON qui utilise le zinc au lieu du sodium employé par FREUND, chercheur qui appliqua à la série cyclanique la réaction de WURTZ ; la réaction est très voisine de la méthode classique de préparation des composés éthyléniques par déshalogénéation de dibromures 1-2 en présence de zinc, de magnésium, ou d'iodure de sodium.

Cette méthode de déshalogénéation zincique a permis de préparer le cyclopropane lui-même (I, formules du tableau A, p. 73) [1], à partir du dibromo-1,3 propane, le méthyl cyclopropane (II) [2], le diméthyl-1,2, le diéthyl-1,2, le di *n*.hexyl-1,2 cyclopropane (III) [3, 5], l'ester cyclopropane carboxylique (IV) [4], le méthylène cyclopropane (V) [6].

Des produits à structure spiro ont également été obtenus ainsi : le spiro(2.5) octane (VI) [3], le spiro(2.2) pentane (VII) [7] (en utilisant ici comme solvant l'acétamide fondue, en présence de zinc, iodure de sodium, et carbonate de sodium).

Les réactions de déshalogénation interne de dibromo-1,3 cyclanes sont assez rares : on note le diméthyl-1,5 bicyclo(3.1.0.)hexane (VIII) [8] et le dérivé méthylé en 3, identifiés par hydrogénation en produit cyclopentanique et spectre Raman ; le diméthyl-3,3 bicyclo(3.1.0.)hexane (IX) [9, 10] préparé à partir du dimédon ; le phényl-3 bicyclo(3.1.0.)hexane (X) [11] ; dans ces trois derniers cas, le produit cyclopropanique est accompagné d'une forte proportion de substances éthyléniques, éliminables par oxydation permanganique. Récemment, LABER [13] a déshalogéné le cyclohexyl-1 dibromo-1,3 cyclohexane et obtient le produit cyclopropanique (XI) accompagné d'oléfines ; par contre, partant d'un stéréoisomère du dibromure de départ, cet auteur n'isole pas de dérivé cyclopropanique. Le bicyclo(3.1.0.)hexane (XII) a été obtenu en partant du bromo-1 bromométhyl-2 cyclopentane (12).

Par contre, à côté de ces assez nombreuses réactions sur des dibromo-1,3 alcanes, nous n'avons trouvé dans la littérature qu'un seul exemple de déshalogénation d' $\alpha\alpha'$ -dibromocétone en cyclopropanone : c'est la synthèse du thuyane (IV) selon GUHA et NATH [14], dans laquelle les auteurs, partant d'une  $\alpha\alpha'$ -dibromomenthone (II, formules du tableau B, p. 74), en font la déshalogénation par le zinc dans l'éthanol, et disent obtenir avec un rendement de 50 % une cétone cyclopropanique, l'isopropyl-1 méthyl-4 bicyclo(3.1.0.)hexanone-6 (III), qu'ils réduisent ensuite en thuyane (IV) par une réaction de CLEMMENSEN. Or, on ne connaît que de très rares exemples de cétones cyclopropaniques, où le carbonyle est directement fixé sur le noyau à trois éléments ; seules ont été préparées effectivement celles où le petit cycle est stabilisé par accolement à un reste cyclohexanique ou cyclopentanique (cas ci-dessus), mais même dans ces conditions la synthèse est très laborieuse et les rendements infimes [15, 16]. C'est pourquoi il nous a paru intéressant de reprendre les travaux de GUHA et NATH qui ne caractérisent la cétone (III) que par ses deux formes de semi-carbazone, le thuyane final n'étant identifié que par ses constantes physiques. Nous avons également étudié la déshalogénation zincique de la dibromo-2,6 cyclohexanone (XI), cas plus général que celui de la dibromomenthone, mais les résultats sont analogues.

Il nous faut signaler que la reprise des travaux de GUHA et NATH a été effectuée et publiée très récemment par des auteurs américains [17] qui trouvent des résultats semblables aux nôtres, mais ignorent la note préliminaire résumant l'essentiel de notre travail [18], que nous avons publiée précédemment.

## I. — Déshalogénation zincique de la dibromomenthone.

Nous avons repris exactement la série de réactions décrite par GUHA et NATH [14] ; la menthone (I, formules du tableau B, p. 74) active sur la lumière polarisée a été facilement obtenue par oxydation chromique du menthol commercial [19]. Traitant la menthone par le brome en solution chloroformique, nous avons obtenu l' $\alpha\alpha'$ -dibromomenthone (II) ayant des caractéristiques identiques à celles du produit décrit par les auteurs indiens. La déshalogénation a été effectuée par le zinc pulvérulent dans l'éthanol, selon la technique classique, et nous avons obtenu à la distillation trois fractions (GUHA et NATH n'en isolent que deux).

La première fraction et la plus importante (50 %) est celle à laquelle nos devanciers attribuent la formule (III) : nous retrouvons des propriétés physiques analogues (pouvoir rotatoire en particulier) et l'une des semi-carbazones décrites  $F = 182^\circ$  (nous n'avons pas observé la formation de l'autre). Nous avons obtenu également une DNP  $F = 141^\circ$ . Le spectre UV par contre, avec une forte bande à  $235 \text{ m}\mu$  ( $\log \epsilon = 3,51$ ), montre que nous avons une cétone conjuguée  $\alpha$ -éthylénique.

Une hydrogénation sous pression (20 Kg/cm<sup>2</sup>) en présence de nickel Raney transforme cette cétone en menthone caractérisée par sa DNP ; d'autre part GUHA et NATH indiquent eux-mêmes que la réduction par la méthode de BOUVEAULT et BLANC conduit au menthol.

Nous avons donc une  $\alpha$ -menthénone, mais trois positions sont possibles théoriquement pour une double liaison en  $\alpha$  du carbonyle :

La position 1-2 correspond à la pipéritone (VII) (SC  $F = 226-227^\circ$  et  $F = 174-176^\circ$ , DNP  $F = 116-117^\circ$  et  $F = 119^\circ$ ,  $\lambda_{\text{max.}} = 235,5 \text{ m}\mu$  ( $\epsilon = 17.780$ )) [20].

La pulégone (VIII) a une double liaison exocyclique en 4-8 (SC  $F = 172^\circ$ , DNP  $F = 142^\circ$ ,  $\lambda_{\text{max.}} = 252 \text{ m}\mu$  ( $\epsilon = 6.500$ )) [20].

La menthénone-4,5 par contre n'est pas un produit naturel ; celle qui est active sur la lumière polarisée a une SC  $F = 171-173^\circ$  ou  $F = 175-176^\circ$  [21, 22, 23], la DNP n'est pas décrite (le produit inactif a une SC  $F = 142^\circ$  [20]) ; d'après les règles de WOODWARD [25], on doit s'attendre à une absorption UV à  $235 \text{ m}\mu$  puisque l'on a une double liaison disubstituée endocyclique.

Notre produit n'est donc pas la pulégone d'après son spectre UV ; ce n'est pas non plus la pipéritone d'après le point de fusion de sa DNP ; pour confirmer l'hypothèse de la menthénone-4,5, nous avons synthétisé cette cétone. Deux voies principales sont utilisées dans la littérature pour y parvenir.

a) l'une part de la menthone qui est halogénée en 4 puis déhydrodésalogénée par le mélange acétate de sodium/acide acétique [22, 27].

b) l'autre utilise l'oxydation du menthène-4 par divers agents : chlorure de nitrosyle [28], hypochlorite de tertibutyle (suivie d'hydrolyse et d'une réaction d'OPPENAUER) [29], acétate mercurique (suivie d'oxydation chromique) [30], oxydation sélénieuse [23].

Nous avons personnellement suivi un mode opératoire très voisin de celui de KÖRTZ et STEINHORST [27], qui traitent la *l*.menthone par le brome ou le chlore en présence d'eau et de carbonate de calcium ; en faisant la semi-carbazone de la bromo-4 menthone ainsi obtenue (VI), nous avons observé une désalogénation conduisant à une SC F = 181° identique à celle de notre produit ; le départ de brome se produit également lors de la préparation de la DNP F = 133-134°, différente de celle que nous avons obtenue ; de telles déhydrodésalogénations d' $\alpha$ -bromocétones au cours de la préparation de leur DNP sont bien connues [38]. Pour passer à la menthénone elle-même, alors que d'autres auteurs font une digestion dans un mélange d'acétate de sodium et d'acide acétique [22, 27], nous avons préféré faire agir la diméthyl aniline et avons obtenu la menthénone-4 (V), active sur la lumière polarisée ; SC F = 181° et DNP F = 141° sont absolument identiques aux dérivés provenant de la désalogénation de la dibromomenthone ; il y a donc ici deux formes de DNP, phénomène qui, pour diverses cétones, a été observé à plusieurs reprises dans la littérature, qu'il s'agisse soit de polymorphisme, soit d'isomérisie syn-anti [39].

En plus de (V), la dibromocétone (II) nous a fourni deux autres fractions moins importantes :

— Nous attribuons à la seconde fraction la structure (IX) : elle donne une DNP F = 123° très rouge ; or, cette cétone diéthylénique que NAVES [31], après l'avoir retirée de *Mentha pulegium*, appela pipériténone, avait été synthétisée par SIMONSEN et coll. [32] grâce à une désalogénation par l'acétate de sodium dans l'acide acétique d'une dibromo-1,8 menthone (F = 74°) obtenue en traitant par l'acide bromhydrique l'époxy-5,6 carène-3, produit naturel extrait de *Ziera Smithii* ; la pipériténone a une DNP F = 125-127°, point très voisin de celui observé pour notre produit.

— La troisième fraction donne une DNP F = 142° très rouge, et n'a pu être identifiée.

Nous voyons donc que la structure du principal produit de déshalogénéation par le zinc dans l'éthanol de la dibromo-2,4 menthone n'est pas celle d'une cyclopropanone, mais que ces opérations conduisent à la menthénone-4 identifiée par son spectre UV et ses dérivés caractéristiques que nous avons vérifiés par synthèse directe.

## II. — Déshalogénéation zincique de la dibromo-2,6 cyclohexanone.

Le cas de la dibromomenthone étant un peu particulier du fait de la présence de deux substitutions sur le noyau cyclohexanique, ce qui amène les atomes de brome à être l'un secondaire, l'autre tertiaire, nous avons trouvé intéressant d'étudier la déshalogénéation par le zinc éthanolique de la dibromo-2,6 cyclohexanone. Du fait des résultats observés en série menthanique, la formation d'une cyclopropanone semble hautement improbable.

La dibromo-2,6 cyclohexanone (XI) est déjà connue depuis WALLACH [33] qui l'a préparée par bromation directe de la cyclohexanone (X) en solution acétique ; la conformation exacte en a été donnée assez récemment par COREY et confirmée par METZE et SCHREIBER [34, 35] ; ces travaux démontrent que le produit de WALLACH ( $F = 110^\circ$ ) est une  $\alpha\alpha'$ -dibromocyclohexanone de structure cis et diéquatoriale ; la cétone trans (équatoriale axiale)  $F = 36^\circ$  a été obtenue en traitant la forme cis par l'acide bromhydrique en solution acétique [34, 35], mais les rendements sont faibles et la séparation très délicate ; nous avons donc travaillé essentiellement sur la dibromocyclohexanone cis ; nous avons pu obtenir de petites quantités de produit trans, mais insuffisantes pour effectuer des réactions de déshalogénéation.

La dibromo-2,6 cyclohexanone cis en solution éthanolique est traitée par le zinc selon la technique classique, le mélange réactionnel étant chauffé sous reflux douze heures. A la distillation, nous avons obtenu deux fractions :

— l'une (14 %) est constituée par de la cyclohexanone, identifiée par sa DNP  $F = 153^\circ$  ;

— la seconde (41 %) est de l'éthoxy-2 cyclohexanone, caractérisée par sa DNP  $F = 111-112^\circ$ , sa SC  $F = 154-155^\circ$  et la bis DNP de la cyclohexanedione-1,2 ( $F = 230^\circ$ ) qu'elle donne par chauffage avec la liqueur de Brady [38].

Nous avons effectué une seconde réaction en utilisant comme solvant du méthanol à la place d'éthanol : les résultats sont absolument analogues, puisque nous obtenons 15 % de cyclohexanone et 45 % de méthoxy-2 cyclohexanone DNP  $F = 128-130^\circ$ , SC  $F = 175^\circ$ .

Les points de fusion observés correspondent à ceux de la littérature [36], et nous avons pu faire l'épreuve du point de fusion mélangé avec des échantillons se trouvant au laboratoire.

Étudiant le mécanisme de cette réaction, nous avons voulu voir si le groupement carbonyle avait une influence, et dans ce but nous l'avons bloqué par l'éthylène-glycol, faisant un cycloacétal (XIII)  $F = 97-98^\circ$ , encore non décrit dans la littérature ; la déshalogénéation de ce dibromoacétal donne 4 fractions :

a) de la cyclohexanone caractérisée par sa DNP ; on observe au spectre IR la bande du carbonyle ;

b) l'acétal de la cyclohexanone : cette fraction ne montre pas la bande du carbonyle mais donne la DNP de la cyclohexanone : cela provient de l'hydrolyse rapide de la fonction acétal dans le milieu acide nécessaire à la préparation de la DNP ;

c) de l'éthoxy-2 cyclohexanone, caractérisée par sa DNP et sa SC ; on observe la bande du carbonyle à l'IR.

d) une fraction non identifiée contenant encore un peu de brome.

Poursuivant notre étude sur le mécanisme de la réaction, nous avons déshalogéné non plus un dérivé dibromé, mais la bromo-2 cyclohexanone (XIV), obtenue selon la technique classique par bromation directe de la cyclohexanone en présence de carbonate de calcium et d'eau. La déshalogénéation par le zinc éthanolique nous a donné 50 % de cyclohexanone, caractérisée par sa DNP, et 17 % d'une fraction non identifiée DNP  $F = 128^\circ$  (vraisemblablement un produit de dégradation, car la DNP contient un fort pourcentage d'azote : 23,72 %), sans que nous observions la formation d'éthoxycyclohexanone ; dans ce cas donc, le taux de cyclohexanone a plus que triplé par rapport à ce que nous avons observé plus haut.

Nous avons également essayé de traiter la dibromocyclohexanone par l'iodure de sodium en solution acétonique, méthode qui est également utilisée assez couramment pour réaliser des déshalogénations ; nous avons obtenu dans ce cas de la cyclohexanone avec un rendement de 10 % environ et une énorme quantité de produits de condensation indistillables.

On observe donc, dans la déshalogénéation par le zinc de la dibromo-2,6 cyclohexanone cis en solution dans l'alcool méthylique ou éthylique, d'une part la réduction des deux atomes d'halogène, con-

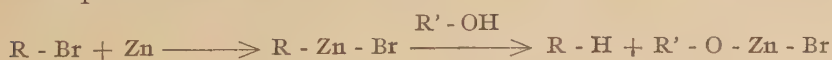
duisant à de la cyclohexanone, d'autre part la réduction d'un seul des atomes d'halogène et le remplacement de l'autre par un groupement alcoxylé provenant de l'alcool utilisé comme solvant, cette dernière réaction étant prépondérante. Le blocage du groupement carbonyle par l'éthylène glycol ne modifie pratiquement pas les résultats de la réaction, ce qui montre que la fonction cétonique a peu d'influence dans le processus réactionnel.

### III. — Conclusion. Discussion des résultats.

Les déshalogénations de la dibromomenthone et de la dibromocyclohexanone semblent très différentes a priori ; nous allons voir cependant que la première réaction peut être expliquée en étudiant en détail la seconde, qui est plus générale.

La littérature ne propose pas de mécanisme réactionnel pour les déshalogénations de dibromoalcane-1,3 ; seuls des auteurs Russes [8] expliquent la formation de produits secondaires non cyclopropaniques partiellement réduits en supposant l'existence intermédiaire d'un dérivé bromozincique ultérieurement décomposé par l'alcool. Par contre, le mécanisme des réactions d'élimination dans les dibromoalcane-1,2 a été plus étudié : divers auteurs [41, 42, 43] pensent que les métaux tels que le zinc et le magnésium agissent sur les dihalogénures-1,2 ainsi que sur les éthers ou amines  $\beta$ -halogénées en formant tout d'abord un organométallique qui crée sur l'un des atomes de carbone une zone de haute densité électronique responsable, par la migration d'un doublet, de la trans élimination du second groupement attracteur d'électrons et de la formation de la double liaison. Les déshalogénations de dibromoalcane par l'ion iodure ont été étudiées plus en détail [44, 45, 46], et montrent qu'une substitution nucléophile donne intermédiairement un dérivé bromo-iodé-1,2 qui, sous l'influence d'un autre ion iodure, perd son second brome avec formation transitoire d'un cycle à trois éléments (deux carbones et un iode), qui se décompose en oléfine et iode libre (schéma XV) ; ici aussi, nous assistons à une trans élimination.

Dans le cas des dibromocétones qui nous intéresse, il ressort des résultats expérimentaux que chaque fois l'un des atomes de brome au moins est réduit ; on peut supposer valablement, semble-t-il, la formation intermédiaire d'un dérivé bromo-zincique, décomposé ensuite par l'alcool selon la réaction :



Cette réaction est absolument prépondérante dans le cas de la bromo-2 cyclohexanone ; lorsqu'on passe à la cétone dihalogénée, le second atome de brome est partiellement réduit, ce qui conduit à la cyclohexanone que l'on observe toujours ; mais dans la plupart des cas, puisque le rendement en cyclohexanone n'est que de 14 %, ce second atome d'halogène est remplacé par un groupement alcoxylé, réaction pour laquelle deux processus peuvent être imaginés : soit une réaction de substitution du brome par une molécule d'alcool, soit une réaction du dérivé halogéné avec le complexe zincique formé dans le premier stade de la réaction :



Le premier mécanisme nous semble peu vraisemblable : en effet, le premier atome de brome étant réduit, il reste de la monobromocyclohexanone : lorsqu'on met en réaction seulement ce dernier produit, nous devrions obtenir, avec un mécanisme de substitution, qui par ailleurs ne ferait pas intervenir le zinc, les mêmes résultats qu'avec la dibromocyclohexanone, ce que l'on n'observe pas puisque le rendement en cyclohexanone est de 50 % et qu'il ne se forme pas d'alcoxycétone. Le second mécanisme mettant en jeu le bromozincique formé dans la première phase de la réaction est donc beaucoup plus probable. Le groupement carbonylé n'intervient pas dans ce processus, ce qui est en accord avec le fait que l'acétal de la dibromocyclohexanone réagit comme la cétone.

Dans le cas de la dibromomenthone, remarquons tout d'abord que nous n'avons pas obtenu de menthone par déshalogénéation, ce qui montre qu'un seul des atomes de brome est réduit ; d'autre part, on obtient de la menthénone-4 et jamais de menthénone-1 (pipéritone) ; c'est donc toujours l'atome de brome en position 2 qui est réduit, et jamais celui qui est en position 4 : ce dernier est donc remplacé plus difficilement par un hydrogène, soit simplement du fait qu'il est tertiaire, soit par suite de l'encombrement stérique dû au groupement isopropyle.

Remarquons d'autre part que DAUBEN et coll. [17], qui ont repris parallèlement à nous les travaux de GUHA et NATH [14], isolent intermédiairement une alcoxy-4 menthone qui se décompose à la distillation en alcool méthylique ou éthylique et en menthénone-4 que nous avons isolée.

On voit donc que la réaction de déshalogénéation de la dibromomenthone est absolument analogue à celle de la dibromocyclohexanone pour l'essentiel ; il faut remarquer que c'est toujours l'atome de brome en 2 qui est réduit alors que celui qui est en 4 est remplacé par le groupement alcoxylé ; ultérieurement cette fonction tertiaire se décompose en dérivé éthylénique, la menthénone-4.

## PARTIE EXPÉRIMENTALE

**Menthone (I)** : elle est préparée par oxydation chromique du menthol naturel commercial selon [19] :

DNP F = 142° SC F = 173-174°  $[\alpha]_{579} = -28^{\circ}7$

**Dibromomenthone (II)** : Nous avons suivi le mode opératoire de GUHA et NATH [14] ; en fin d'opération, le produit cristallise par addition d'éther de pétrole :

F = 87° Rt = 45 %  $[\alpha]_D = +196^{\circ}5$  (GUHA indique 199°2)

**Déshalogénéation zincique de la dibromomenthone** : en utilisant la méthode de GUHA et NATH [14], on obtient à la distillation, en partant de 66 g de dibromomenthone :

1°) Menthénone-4 (V) :  $E_{b18} = 97-99^{\circ}$  16,3 g (50 %)

$\lambda_{\text{max.}}^{\text{alc.}} = 235 \text{ m}\mu$  ( $\log \epsilon = 3,51$ )  $[\alpha]_{579} = -10^{\circ}60$   $d_{20}^{20} = 0,906$   $n_D^{20} = 1,4600$

DNP F = 141° (alcool) Analyse :  $C_{16}H_{20}O_4N_4$  Calc. % N 16,87

$\lambda_{\text{max.}}^{\text{alc.}} = 368 \text{ m}\mu$   $\lambda_{\text{max.}}^{\text{CHCl}_3} = 371 \text{ m}\mu$  Tr. 16,45

SC F = 182° (alcool) Analyse :  $C_{11}H_{19}O N_3$  Calc. % N 20,09

$\lambda_{\text{max.}}^{\text{alc.}} = 229 \text{ m}\mu$  ( $\log \epsilon = 3,09$ ) Tr. 19,70

2°) Pipériténone (IX) :  $E_{18} = 104-108^{\circ}$  Rt 4,1 g (12 %)

DNP F = 123° (alcool) Analyse :  $C_{16}H_{18}O_4N_4$  Calc. % N 16,97  
Tr. 17,06

3°) Fraction non identifiée :  $E_{18} = 117-120^{\circ}$  Rt = 1,5 g (5 %)

DNP F = 141-142° Analyse : Tr. N 16,98 %  $\lambda_{\text{max.}}^{\text{alc.}} = 379 \text{ m}\mu$  ( $\log \epsilon = 4,42$ )

$\lambda_{\text{max.}}^{\text{CHCl}_3} = 386 \text{ m}\mu$  ( $\log \epsilon = 4,42$ )

**Remarque** : Les points de fusion ont été pris en capillaire et ne sont pas corrigés.

Les spectres UV ont été réalisés avec les spectrophotomètres Unicam ou Beckman, et les spectres IR avec le spectrophotomètre Perkin-Elmer, modèle 21 (prisme Cl Na).

Nous avons systématiquement utilisé les abréviations suivantes :

DNP = Dinitro-2,4 phényl hydrazone ;

SC = Semi-carbazone.

**Hydrogénation de la menthénone-4 :** Cette cétone est hydrogénée en solution alcoolique, sous une pression de 20 kg/cm<sup>2</sup>, en présence de nickel Raney ; distiller après absorption de une molécule d'hydrogène :

$E_{18} = 92-95^\circ$  DNP F = 141° F mél. (menthone) = 141°  $[\alpha]_{579} = + 14^\circ 5$

**Bromo-4 menthone (VI) :** Bromer la menthone en présence d'eau et de carbonate de calcium selon [27] : Rt = 16 %

SC F = 182° F mél. (SC de la menthénone-4) = 181°

DNP F = 133-134° (alcool) Analyse :  $C_{16}H_{20}O_4N_4$  Calc. % N 16,87  
Tr. 16,92

$\lambda_{\text{alc. max.}} = 378 \text{ m}\mu$  (log  $\epsilon = 4,42$ )  $\lambda_{\text{max.}}^{CHCl_3} = 383 \text{ m}\mu$  (log  $\epsilon = 4,43$ )

**Menthénone-4 (V) :** Traiter la bromo-4 menthone par 2 volumes de diméthyl aniline ; faire refluer 1 h, puis reprendre par de l'éther ; laver par ClH 10 % pour extraire l'excès d'amine, puis à l'eau ; sécher la phase étherée sur  $SO_4Na_2$ , puis chasser le solvant et distiller :

$E_{20} = 95^\circ$  Rt = 80 %  $[\alpha]_{579} = + 9^\circ 20$

DNP F = 141° F mél. (produit de déshalogénéation) = 141°

**Dibromo-2,6 cyclohexanone cis (XI) :** bromer la cyclohexanone en solution acétique, puis extraire le produit dihalogéné, selon les indications de [33, 34] :

F = 109-110° (éther/éther de pétrole)

#### Déshalogénéation zincique de la dibromo-2,6 cyclohexanone cis :

a) Dans l'éthanol : Faire refluer 12 h en agitant un mélange de 70 g de dibromo-2,6 cyclohexanone, 250 ml d'alcool absolu, et 59 g de zinc pulvérulent ; laisser décanter puis essorer le précipité et le laver à l'éther ; chasser l'alcool du filtrat sous pression réduite ; reprendre le résidu par de l'éther et y joindre l'éther ayant lavé le précipité ; laver cette phase étherée avec une solution de  $CO_3Na_2$  5 %, puis à l'eau ; sécher sur  $SO_4Na_2$ , puis chasser le solvant et distiller :

1°) Cyclohexanone :  $E_{20} = 55-60^\circ$  Rt = 3,5 g (14 %)

DNP F = 153° F mél. (DNP de la cyclohexanone) = 153°

2°) Ethoxy-2 cyclohexanone (XII) :  $E_{20} = 84^\circ$  Rt = 14,7 g (41 %)

DNP F = 113-114° (alcool) et F = 126° (cette forme donne la forme  
F = 113° par recristallisation dans l'alcool)

SC F = 154-155° (alcool) F mél. (échantillon authentique) = 154°

Dinitrophénylosazone de la cyclohexanedione-1,2 : chauffer 10 mn au bain-marie bouillant un mélange de 0,3 molécule de solution alcoolique de chlorhydrate de dinitrophényl hydrazine et de 0,1 molécule de cétone :

F = 230° La littérature donne 228-229° et 234-235° [38, 40]

b) Dans le méthanol : remplacer dans le mode opératoire ci-dessus l'éthanol par du méthanol ; on obtient à la distillation :

1°)  $E_{20} = 60^\circ$  DNP F = 153° F mél. (cyclohexanone) = 153°

2°) Méthoxy-2 cyclohexanone :  $E_{20} = 72^\circ$  DNP F = 128-130° (alcool/benzène)

SC F = 175° (alcool) F mél. (échantillon authentique) = 175°

**Bromo-2 cyclohexanone (XIV) :** Opérer comme pour la bromomenthone.

$E_{30} = 93^\circ$  (Utiliser le produit dès la distillation, car il se polymérise).

**Déshalogénation de la bromo-2 cyclohexanone par le zinc :** Opérer comme dans le cas de la dibromocyclohexanone avec 30 g de bromo-2 cyclohexanone, 100 ml d'alcool absolu, et 23 g de zinc pulvérulent ; la distillation donne :

1<sup>o</sup>) Cyclohexanone :  $E_{20} = 55^\circ$        $R_t = 7,5$  g (50 %)

DNP F =  $153^\circ$       F mél. =  $153^\circ$

2<sup>o</sup>) Fraction non identifiée :  $E_{20} = 140-142^\circ$        $R_t = 2$  g

DNP F =  $128^\circ$       Analyse : Tr. % N 23,72

**Cycloacétal de la dibromo-2,6, cyclohexanone cis (XIII) :** mettre dans un ballon muni d'un réfrigérant et d'un séparateur d'eau 25,6 g de dibromocyclohexanone (0,1 mole), 7 g d'éthylène glycol redistillé (0,11 mole), 0,200 g d'acide *p*.toluène sulfonique, et 200 ml de benzène anhydre ; faire refluer jusqu'à ce que le niveau de l'eau reste constant dans le séparateur d'eau (12 à 15 h) ; chasser le benzène sous pression réduite, reprendre par de l'éther anhydre, et laver avec une solution de  $\text{CO}_3\text{Na}_2$  10 % ; sécher la phase étherée, puis chasser le solvant et distiller :

$E_{0,1} = 80-120^\circ$       F =  $97-98^\circ$  (éther de pétrole)

Analyse :  $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_2\text{Br}_2$       Calc. % Br 53,47  
Tr.      53,33

**Déshalogénation zincique du cycloacétal de la dibromo-2,6 cyclohexanone :** suivre le même mode opératoire que plus haut, en solution éthanolique ; on obtient à la distillation :

1<sup>o</sup>) Cyclohexanone :  $E_{20} = 55^\circ$       DNP F =  $153^\circ$

Le spectre IR montre la bande du carbonyle.

2<sup>o</sup>) Acétal de la cyclohexanone :  $E_{20} = 60-64^\circ$       DNP F =  $153^\circ$

Le spectre IR ne montre pas la bande du carbonyle.

3<sup>o</sup>) Éthoxy-2 cyclohexanone : SC F =  $175^\circ$       F mél. =  $175^\circ$

Le spectre IR montre la bande du carbonyle.

4<sup>o</sup>) Petite fraction non identifiée,  $E_{20} = 90-120^\circ$ , contenant encore un peu de brome (test de Carius).

---



## DEUXIÈME PARTIE

---

### SYNTHÈSE ET STÉRÉOCHIMIE D'ACÉTYL-2 CARBOMÉTHOXY-1 CYCLANES

---

#### I. — Généralités.

Nous nous sommes ensuite intéressé à la synthèse de molécules simples en série cyclopropanique, et plus particulièrement aux acides et esters acétyl-2 cyclopropane carboxyliques (I, formules du tableau C, p. 75), et aux dicétones correspondantes (diacétyl-1,2 cyclopropane), de façon à nous rapprocher de l'acide umbellulonique (II acide isopropyl-1 acétyl-2 cyclopropane carboxylique-1).

Nous avons étudié la stéréochimie de ces esters et acides, et nous nous sommes attaché à en obtenir les divers isomères. Deux voies nous ont semblé intéressantes pour parvenir à des composés de ce type :

- a) l'action du diazométhane sur l'acide et les esters  $\beta$ -acétyl acryliques (V) ;
- b) l'action de la diazoacétone sur les esters acryliques.

De ces deux hypothèses de travail, seule la seconde s'est révélée féconde et nous a conduit à des composés cyclopropaniques, mais avec des rendements assez faibles.

Étudiant la première voie, nous avons synthétisé l'acide et les esters  $\beta$ -acétyl acryliques (V) par la méthode d'OVEREND et coll. [47] qui reprennent des travaux antérieurs [48, 49, 50] : l'acide ou les esters lévuliniques (III) sont traités par le brome, en solution chlorhydrique (pour l'acide) ou éthérée (pour les esters), puis déhydro-déshalogénés par l'acétate de sodium anhydre dans l'acide acétique ; nous avons également essayé l'oxydation sélénieuse de l'acide lévulinique, mais nous n'avons pas obtenu de rendements supérieurs à ceux de RAYMOND [51], qui sont de l'ordre de 3 %. Nous avons retrouvé les DNP des esters méthylque et éthylique [52, 100].

On distingue deux tendances parmi les chercheurs qui ont étudié l'acide et les esters  $\beta$ -acétyl acryliques : les uns [51, 52] pensent que l'on a la forme trans normale aliphatique (V) ; les autres [53, 74] penchent pour l'existence au moins partielle d'une forme lactolique cyclique, qui donnerait la protoanémonine (VI bis) par déshydratation.

Aux sérieux arguments de RAYMOND [51] en faveur de la forme normale, basés d'une part sur le fait que l'ester  $\beta$ -acétyl acrylique donne une semi-carbazone alors que la forme cyclique n'en donnerait pas, et d'autre part sur l'hydrogénation en lévulinate normal alors que la structure cyclique en est connue [98, 99], nous ajouterons que lors de la préparation de la DNP des esters dans les conditions ordinaires, si l'on avait la forme lactol, en admettant l'ouverture du cycle sous l'action du milieu acide, on obtiendrait la DNP de l'acide  $\beta$ -acétyl acrylique, ce que l'on n'observe pas. D'autre part, la forme cis du  $\beta$ -acétyl acrylate de méthyle a été préparée par SHEN et WHITING [76] en hydrogénant le pentyne-2 one-3 oate de méthyle, et la DNP, différente de la nôtre, a été décrite. Enfin les adducts butadiénique et cyclopentadiénique de ces diénophiles ont la forme trans (voir plus loin).

SHAW [53], partisan de la structure cyclique, se base sur sa synthèse de la protoanémonine (VI bis) à partir de l'acide  $\beta$ -acétyl acrylique, mais il faut considérer que ses conditions opératoires sont assez « violentes » (acide sulfurique/anhydride acétique) : la lactolisation peut se produire intermédiairement sous l'action de ces réactifs. HELLSTRÖM [74] emploie des arguments d'ordre biologique : l'acide et les esters  $\beta$ -acétyl acryliques, de même que la protoanémonine, sont très toxiques ; la dose létale pour la souris de 25 g est d'environ 2 mg ; après un contact de 12 h avec de la soude N/10, une dose de 40 mg n'est plus mortelle : l'auteur interprète ces résultats sous le jour d'une isomérisation lactol — forme normale cis — forme normale trans, mais il n'envisage pas une polymérisation fort possible de ces produits fragiles en milieu alcalin.

Tous les auteurs font appel aux spectres UV : nous avons retrouvé pour l'acide les maxima d'absorption à  $221 \text{ m}\mu$  ( $\log \epsilon = 4,09$ ) et  $331 \text{ m}\mu$  ( $\log \epsilon = 1,49$ ), mais on ne peut pas en tirer de conclusion, les deux formes devant absorber dans des régions très voisines. Nous avons étudié systématiquement les spectres IR des produits purs et en solution : on observe toujours une très large bande dans la région  $5,70\text{-}5,97 \mu$ , avec trois à quatre petits sommets peu visibles et inconstants, et la bande de la double liaison à  $6,06 \mu$  ; ceci pourrait s'interpréter en supposant un mélange des formes normale et cyclique, mais nous le considérons plutôt comme un phénomène d'association moléculaire.

Nous pensons donc, d'après les arguments cités plus haut, que ces produits ont la forme normale trans.

Faisant agir le diazométhane soit sur l'acide soit sur les esters  $\beta$ -acétyl acryliques, nous n'avons obtenu que des produits de condensation indistillables.

Par contre, l'action de la diazoacétone sur l'acrylate de méthyle ou d'éthyle nous a conduit, avec un rendement de 12 à 15 % suivant les opérations, à l'acétyl-2 cyclopropane carboxylate de méthyle ou d'éthyle (I) ; la saponification donne l'acide trans correspondant. Ces produits cyclopropaniques étant obtenus en faible quantité, nous avons étudié tout d'abord les problèmes de stéréochimie des acétyl-2 carbométhoxy-1 cyclanes dans d'autres séries, d'accès plus aisé, pour appliquer ensuite les mêmes méthodes au cycle à trois éléments ; nous nous sommes intéressé aux noyaux du cyclohexène et du bicyclo(2.2.1)heptène facilement accessibles par synthèse diénique.

## ÉTUDE D'UNE MÉTHODE GÉNÉRALE D'ACCÈS AUX ACÉTYL-2 CARBOMÉTHOXY-1 CYCLANES [186] :

A) *Série cis* : notre point de départ est l'anhydride du diacide cis correspondant (anhydrides des acides cyclopropane dicarboxylique-1,2, bicyclo(2.2.1)heptène-5 dicarboxylique-2,3, cyclohexène-4 dicarboxylique-1,2). Notre but étant l'ouverture de cet anhydride et sa transformation en fonctions acétyl et ester ou acide, plusieurs moyens s'offraient à nous :

1<sup>o</sup>) le traitement de l'anhydride par le bromure ou l'iodure de méthyl magnésium est une méthode séduisante, car elle résout le

problème en une seule étape ; certains auteurs ont utilisé cette technique : FOURNIER [57] l'a inaugurée avec les monoacides ; KOMPPA et ROHRMANN [102] l'ont étendue aux diacides ; FIESER et coll. [58] préparent l'acide benzoyl-2 cyclohexène-4 carboxylique par action du bromure de phényl magnésium sur l'anhydride cyclohexène-4 dicarboxylique-1,2 ; GUHA et KUPPUSAMI [59] préparent l'acide umbellulonique à partir de l'anhydride umbellularique, sous l'action de l'iodure de méthyl magnésium. Mais on obtient toujours par cette voie une certaine quantité d'alcool tertiaire, et nous avons préféré une méthode conduisant à un produit pur.

2°) L'action du diméthyl cadmium sur un anhydride nous a également tenté ; c'est ainsi que BENNEVILLE [60] prépare l'acide *o*.acétyl benzoïque (VII) par action du diméthyl cadmium sur l'anhydride phthalique ; les rendements sont bons, divers alcoyl cadmiums et divers anhydrides ont été utilisés par cet auteur. Nous avons retrouvé les résultats de BENNEVILLE en ce qui concerne l'acide *o*.acétyl benzoïque et préparé sa DNP ; son spectre IR montre bien, en solution chloroformique, la forme lactol ( $\nu > \text{C}=\text{O} = 5,64 \mu$ ) en équilibre avec un faible pourcentage de forme normale ( $\nu > \text{C}=\text{O} = 5,85 \mu$ ) [54] alors que GROVE et WILLIS [55] n'observent dans le nujol que la forme lactol ( $\nu > \text{C}=\text{O} = 5,77 \mu$ ) ; un équilibre analogue a été observé [56] pour l'acide acétyl-2 cycloheptane carboxylique en solution dans le tétrachlorure de carbone.

Nous n'avons pas pu étendre la réaction aux anhydrides cyclohexène-4 dicarboxylique-1,2 et bicyclo(2.2.1)heptène-5 dicarboxylique-2,3 : on récupère en fin de réaction le diacide correspondant.

Etudiant un autre anhydride, l'anhydride maléique (VIII), nous avons obtenu par action du diméthyl cadmium 27 % d'acide  $\beta$ -acétyl acrylique (IX), identifié par son point de fusion mélangé avec un échantillon authentique, et 26 % d'une lactone diméthylée (X), le dihydro-2,5 diméthyl-5,5 oxo-2 furanne, deux radicaux méthyle s'étant fixés sur le même carbonyle ; cette lactone F = 13-14° avait été obtenue par FITTIG et GEISLER [61] en lactonisant l'acide alcool aliphatique ; nous l'avons identifiée par son analyse et son spectre IR.

3°) Les méthodes directes d'obtention d'acétyl-2 carbométhoxy-1 cyclanes ne donnant pas de résultat, nous avons opéré en plusieurs étapes, en nous rapprochant à certains moments des travaux de WALTON [62], auteur qui travaille sur des homologues supérieurs de nos produits de type (XIII bis) ( $\text{R} > -\text{CH}_3$ ), mais n'établit pas leur stéréochimie ; l'anhydride (XI), sous l'action du méthanol anhydre, nous fait passer à l'acide ester correspondant (XII). La transformation de la fonction acide en radical acétyle sans toucher le groupement

ester peut être effectuée par plusieurs voies : l'action du méthyl lithium sur l'acide [63, 64], réaction qui permet généralement de passer à la cétone méthylée correspondante, s'est traduite en fait par une addition de deux molécules de méthyl lithium sur le même carbonyle en série cyclopropanique ; la réaction a échoué dans les autres séries étudiées. Nous avons alors fait le monochlorure d'acide, en vérifiant qu'il n'y avait pas eu inversion de la configuration sous l'action du chlorure de thionyle, comme cela a été observé dans diverses séries [107, 108, 109]. Le diméthyl cadmium, agissant sur le chlorure d'acide selon la réaction classique, donne la cétone ester cis attendue (XIII) avec un rendement convenable de l'ordre de 60 % ; ces cétones ont été caractérisées par leurs DNP et leurs spectres IR.

B) *Série trans* : les cétones esters de structure trans ont été obtenues par divers moyens : synthèse diénique entre le butadiène ou le cyclopentadiène et l'ester  $\beta$ -acétyl acrylique dans les séries du cyclohexène et du bicyclo(2.2.1)heptène ; condensation de la diazoacétone avec l'acrylate de méthyle en série cyclopropanique. La saponification dans les conditions normales nous a donné l'acide cétonique trans.

Nous avons alors été amené à observer un phénomène intéressant : la saponification par la soude 30 % à chaud des esters cétoniques cis conduit aux acides cétoniques stéréoisomères de structure trans ; cette inversion de configuration a été observée dans les trois séries étudiées, et nous avons pu montrer, dans le cas des dérivés du bicyclo(2.2.1)heptène, qu'elle se faisait sur l'atome de carbone du cycle portant le groupement acétyle. Un cas analogue d'isomérisation par la soude a été observé par TURNER [103] dans le cas du méthyl-2 acétyl-1 cyclohexane.

## II. — Série du bicyclo(2.2.1)heptène

Dans cette série, lorsqu'on examine les produits substitués sur les atomes de carbone 2 et 3, on s'aperçoit que plusieurs isomères sont possibles ; si les deux substitutions sont identiques (cas des diacides), il y a trois stéréoisomères géométriques : deux isomères cis, l'un endo (XIVa), l'autre exo (XIVb) et un isomère trans qui est un racémique (si  $R = R'$ , XIVc et XIVd ont un isomère optique avec lequel ils constituent un racémique) ; si par contre les deux radicaux sont différents ( $R \neq R'$ ), il y a quatre isomères géométriques possibles, deux cis et deux trans.

Notre produit de départ est l'anhydride bicyclo(2.2.1)heptène-5 dicarboxylique-2,3 cis endo (XVa) (formules du tableau D, p. 76) obtenu aisément et exclusivement par action du cyclopentadiène sur l'anhydride maléique en solution benzénique [65, 66, 67] ; nous passons de la série endo à la série exo (XVb) par chauffage à 190° pendant 1 h 1/2 [66, 67]. Ayant besoin des trois diacides isomères comme produits de référence, nous avons préparé les deux isomères cis (XVI a et b) par hydrolyse des deux anhydrides endo et exo [72, 73, 66] ; l'isomère trans (XVIc) a été obtenu en saponifiant l'adduct du fumarate d'éthyle avec le cyclopentadiène, ce qui constitue une amélioration sur les méthodes partant de l'acide fumarique, très peu soluble dans les solvants usuels.

Nous avons alors travaillé parallèlement sur chacun des deux anhydrides cis (XVa et b) : l'action du méthanol absolu à chaud nous fournit les acides esters (XVII), solides, caractérisés par leur point de fusion ; le passage aux chlorures d'acide se fait dans les conditions ordinaires par traitement au chlorure de thionyle en solution étherée ; ces chlorures d'acide ne sont pas distillés pour éviter une décomposition possible ; en traitant 1 g de chlorure d'acide par l'eau, on retrouve l'acide ester de départ, ce qui prouve qu'il n'y a pas eu inversion de la configuration sous l'action du chlorure de thionyle.

Le diméthyl cadmium est préparé selon la méthode habituelle [60, 68, 69, 70] par action du chlorure de cadmium anhydre sur une solution étherée de bromure de méthyl magnésium ; l'éther est ensuite remplacé par du benzène, car on a remarqué des réactions possibles d'estérification de chlorures d'acide par l'éther, dans les conditions de la réaction (catalyse par des traces de magnésien) [71]. Le chlorure d'acide ester en solution benzénique est ensuite ajouté à la solution de diméthyl cadmium et l'on obtient après traitement habituel les esters cétoniques cis attendus (XVIIIa et b), caractérisés par leur DNP.

La saponification de ces esters cétoniques par la soude aqueuse 30 % à chaud nous a permis d'observer une inversion de configuration touchant l'atome de carbone cyclique n° 3 ; en effet :

1°) Les deux esters cis (XVIII) donnent chacun un acide (XIX) qui, reestérifié par le diazométhane, conduit à un ester cétonique (XX) différent du produit de départ. Il y a donc eu isomérisation lors de la saponification, puisque l'estérification par le diazométhane conserve la stéréochimie.

2°) Nous avons préparé les cétones esters trans par synthèse directe : faisant agir le cyclopentadiène sur le  $\beta$ -acétyl acrylate de méthyle trans, nous avons obtenu un mélange des deux cétones

isomères trans, donnant deux DNP que nous avons séparées par cristallisation fractionnée, et qui sont identiques aux DNP de (XXa) et de (XXb). Nous voyons donc que les produits (XIX) et (XX) ont une structure trans.

3<sup>o</sup>) Par action du cyclopentadiène sur l'acide  $\beta$ -acétyl acrylique trans, nous avons obtenu un mélange d'acides cétoniques (XXII) de structure trans d'après la règle d'ALDER. Effectuant sur le mélange une réaction d'iodolactonisation selon la technique de RONDESTVEDT et VER NOOY [75] (traitement par une solution d'iode en présence d'iodure de potassium, en milieu bicarbonaté), nous avons obtenu une iodolactone (XXI) à partir de laquelle a pu être régénéré, après traitement par le zinc pulvérulent en milieu acétique, l'acide cétonique trans à carboxyle endo, qui s'est révélé identique au produit (XIXa) provenant de la saponification de (XVIIIa); nous n'avons pu isoler des eaux-mères l'isomère à carboxyle exo, mais nous avons vérifié que (XIXb) ne donne pas d'iodolactone, ce qui prouve que le carboxyle est en position exo, puisque le produit est trans.

On voit donc que le passage des esters (XVIII) aux acides (XIX) se fait en conservant aux carboxyles leur position spatiale endo ou exo; puisqu'il y a isomérisation de cis en trans, c'est qu'il y a inversion sur l'atome de carbone n° 3 du cycle, portant le groupement acétyle.

4<sup>o</sup>) Nous avons fait agir l'hypobromite de sodium sur les acides (XIX), et nous avons obtenu dans les deux cas le diacide bicyclo-(2.2.1)heptène-5 dicarboxylique-2,3 trans (XVIc): la réaction haloforme conserve donc ici la stéréochimie trans.

Tenant de synthétiser le  $\beta$ -acétyl acrylate de méthyle cis par une voie plus commode que celle de SHEN et WHITING [76] qui hydrogènent catalytiquement le pentyne-2 one-4 oate de méthyle-1, nous avons fait une décomposition thermique de notre ester cétonique cis (XVIIIa), mais nous avons obtenu le  $\beta$ -acétyl acrylate de méthyle trans caractérisé par son point de fusion et sa DNP.

Les spectres IR des deux acides acétyl-3 bicyclo(2.2.1)heptène-5 carboxyliques-2 (XIXa et b) sont pratiquement identiques, et montrent une bande de vibration confondue pour les deux carbonyles cétonique et acide à  $5,85\ \mu$ ; un léger épaulement à  $6,05\ \mu$  montre la présence de la double liaison.

### III. — Série du cyclohexène.

Lorsque le cyclohexène-4 est disubstitué sur les atomes de carbone 1 et 2 (XXIII) (formules du tableau E, p. 77) deux isomères seulement sont possibles, si les deux substitutions sont identiques (cas des diacides et des anhydrides) ; lorsque les substitutions sont différentes, deux isomères géométriques sont possibles également, et ce sont des racémiques.

L'anhydride cyclohexène-4 dicarboxylique-1,2 cis (XXIV) a été préparé par synthèse diénique entre le butadiène et l'anhydride maléique [77, 78] ; son hydrolyse nous a donné le diacide cis (XXIXa) ; le diacide trans (XXIXb) a été obtenu par saponification de l'adduct butadiénique du fumarate d'éthyle [79] : la synthèse diénique est plus facile à effectuer avec l'ester qu'avec l'acide fumarique, peu soluble dans les solvants usuels.

Suivant le schéma général indiqué plus haut, l'action du méthanol absolu sur l'anhydride (XXIV) nous a conduit à l'acide ester (XXV) [79, 80] ; nous avons préparé le chlorure d'acide par la méthode habituelle, reflux avec du chlorure de thionyle en solution étherée, alors que NAZAROV [79] utilise le chlorure d'oxalyle ; le diméthyl cadmium agissant sur ce chlorure d'acide permet de passer à la cétone ester correspondante (XXVI), toujours de structure cis, et caractérisée par sa DNP  $F = 127^{\circ}$  ; la saponification par la soude 30 % à chaud se fait ici aussi avec inversion de la configuration : l'acide (XXVII)  $F = 113-114^{\circ}$  ainsi obtenu est identique à l'acide trans préparé par synthèse diénique entre le butadiène et l'acide  $\beta$ -acétyl acrylique trans [81] ; par estérification au diazométhane, cet acide donne un ester cétonique (XXVIII) dont la DNP  $F = 128^{\circ}$  est identique à celle du produit obtenu par synthèse diénique avec le  $\beta$ -acétyl acrylate de méthyle trans ; remarquons que le point de fusion mélangé des DNP des deux esters cétoniques cis et trans est de  $105-110^{\circ}$ .

Enfin, l'oxydation de la fonction cétonique par l'hypobromite de sodium donne le diacide cyclohexène-4 dicarboxylique-1,2 trans (XXIX), caractérisé par son anhydride [82] : les diacides cis et trans ayant des points de fusion très voisins, il est préférable de comparer les anhydrides correspondants.

Le spectre IR de l'acide acétyl-2 cyclohexène-4 carboxylique trans (XXVII) montre les bandes de vibration des deux carbonyles acide et cétonique, respectivement à  $5,79 \mu$  et  $5,85 \mu$ , ainsi que la double liaison à  $6,01 \mu$ . L'ester méthylique cis correspondant (XXVI) est caractérisé par les bandes de l'ester ( $5,75 \mu$ ), de la cétone ( $5,82 \mu$ ), et de la double liaison ( $6,02 \mu$ ).

#### IV. — Série du cyclopropane.

Nous avons fait agir la diazoacétone, obtenue facilement par traitement du chlorure d'acétyle par 2,5 molécules de diazométhane [83], sur l'acrylate d'éthyle, parallèlement à ce qu'ont fait GUHA et MUTHANNA [84] sur l' $\alpha$ -isopropyl acrylate d'éthyle (préparation de l'acide umbellulonique). Nous n'avons pas pu obtenir un rendement supérieur à 15 % en acétyl-2 cyclopropane carboxylate d'éthyle (XXXI, R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, formules du tableau F, p. 78), malgré les précautions prises pour éviter la polymérisation ; le produit a été caractérisé par sa DNP ; sa saponification a donné un acide F = 57°, DNP F = 216-217° (XXXII) ; cet acide avait été synthétisé par STAUDINGER [85] en ozonisant l'acide isopropényl-2 cyclopropane carboxylique (XXXIII) obtenu en saponifiant le produit de l'action du diazoacétate d'éthyle sur l'isoprène ; des auteurs Russes qui ont repris cette question [101] ont montré que cette réaction donnait, à côté de (XXXIII) isolé par STAUDINGER, du méthyl-2 vinyl-2 cyclopropane carboxylate d'éthyle.

Par dégradation haloforme de notre acide cétonique (XXXII), nous obtenons l'acide cyclopropane dicarboxylique-1,2 trans F = 175° (XXXIV) identifié par isomérisation et déshydratation en anhydride cyclopropane dicarboxylique cis (XXXVII) ; la structure de l'acide (XXXII) est donc bien établie.

L'anhydride cyclopropanique (XXXVII), qui n'existe que sous la forme cis du fait de la tension du petit cycle, a été préparé d'une façon satisfaisante par la méthode de Mlle FRAISSE et JACQUIER [86] qui, saponifiant le triester cyclopropanique (XXXV) obtenu par action du bromomalonate d'éthyle sur l'acrylate d'éthyle, isolent l'acide cyclopropane tricarboxylique-1,1,2 (XXXVI) ; par chauffage, celui-ci se décarboxyle [93], et un traitement au chlorure d'acétyle donne l'anhydride attendu (XXXVII) [87] avec un rendement total de l'ordre de 10 %.

L'ester acide (XXXVIII) F = 50-51° a été préparé par reflux de l'anhydride avec du méthanol [87]. Essayant l'action du méthyl lithium sur ce produit, deux molécules d'organométallique réagissent sur l'un des carbonyles, et l'on obtient un ester alcool tertiaire qui se lactonise en diméthyl-4,4 oxa-3 bicyclo(3.1.0)hexanone-4 (XXXIX) : ce produit ne donne pas de DNP, et a été identifié par ses caractéristiques spectrales ( $\nu$  > C=O lactonique = 5,68  $\mu$ ,  $\nu$  gem-diméthyl = 7,20-7,28  $\mu$ ).

L'acide ester (XXXVIII) a alors été transformé en chlorure d'acide par le chlorure de thionyle en solution éthérée ; nous avons vérifié en reprenant par l'eau qu'il n'y avait eu ni inversion de la configuration ni rupture du cycle ; le diméthyl cadmium, réagissant sur le chlorure d'acide, permet de passer à la cétone cis (XXXI bis), caractérisée par sa DNP  $F = 92-93^{\circ}$ . La saponification de cet ester cétonique par la soude se fait ici aussi avec inversion de la configuration, puisqu'elle conduit à l'acide cétonique trans (XXXII) identifié par sa DNP.

Le spectre IR de l'acide acétyl-2 cyclopropane carboxylique trans (XXXII) montre à  $5,85 \mu$  une bande du carbonyle non dédoublée.

## V. — Diacétyl cyclanes

Ayant obtenu des acétyl esters dans diverses séries, nous avons cherché à passer aux diacétyl cyclanes correspondants ; le problème était particulièrement intéressant pour la structure cis, car on aboutissait alors à des produits généralement inconnus.

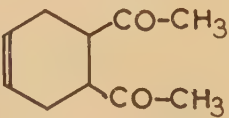
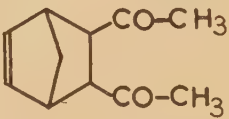
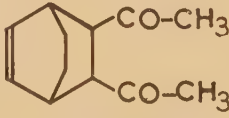
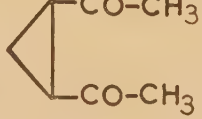
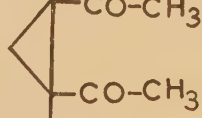
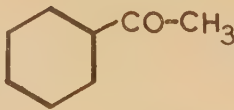
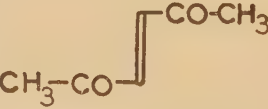
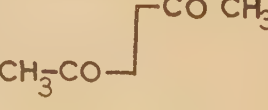
En série trans, le diacétyl-1,2 cyclohexène-4 (XL) et le diacétyl-2,3 bicyclo(2.2.1)heptène-5 (XLI) sont bien connus : plusieurs auteurs [88, 89] les ont préparés par synthèse diénique entre le butadiène ou le cyclopentadiène et l'hexène-3 dione-2,5 (ou diacétyl éthylène) (XLII) ; LEVISALLES [89] a obtenu la forme cis de ce diénophile par oxydation du diméthyl-2,5 furanne, et en a préparé l'adduct butadiénique cis. Nous avons tenté personnellement d'obtenir cette dicétone éthylénique cis par la voie qu'utilisent SHEN et WHITING [76] pour parvenir à l'ester  $\beta$ -acétyl acrylique cis, l'hydrogénation catalytique de l'hexyne-3 dione-2,5 (XLVI), que nous pensions préparer [104] par oxydation chromique du diol correspondant, facilement obtenu par action de l'acétaldéhyde sur le dimagnésien de l'acétylène ; les premières étapes se sont effectuées normalement, mais l'oxydation chromique ne nous a pas permis d'obtenir la dicétone acétylénique pure : le spectre IR nous montre en effet la persistance d'une bande de vibration caractéristique de la fonction alcool à  $2,95 \mu$  à côté de la bande du carbonyle à  $5,95 \mu$  ; nous n'avons donc pas pu passer à la dicétone pure.

Nous avons été surpris par un article de SOPOV [90] qui obtient les deux dicétones (XL) cis et trans par action de l'iodure de méthyl

magnésium sur les cyclohexène-4 dicarboxylates d'éthyle cis et trans (XLIII), et décrit des produits solides  $F = 114^{\circ}$  (trans) et  $F = 70^{\circ}$  (cis) ne donnant ni DNP ni semi-carbazone, et ne correspondant pas aux produits d'addition de SCHENCK [88] et de LEVY-SALLES [89]. Nous avons repris personnellement cette question : l'hexène-3 dione-2,5 trans (XLII) a été préparée par oxydation sélénieuse de l'acétonyl acétone [91, 92] ; les adducts butadiénique, cyclopentadiénique et cyclohexadiénique ont été obtenus facilement, et nous avons retrouvé les résultats des auteurs Allemand et Français. Nous pensons alors que SOPOV, faisant un magnésien sur le diester cyclohexénique, a eu une réaction analogue à celle que nous avons observée par action du méthyl lithium sur l'acide ester cyclopropanique ou du diméthyl cadmium sur l'anhydride maléique : deux molécules d'organométallique réagissent sur le même carbonyle, donnant un alcool tertiaire qui se lactonise avec la fonction ester restante ; les produits de SOPOV seraient alors les deux diméthyl-3,3 oxo-1 hexahydro-1,3,4,7,8,9 isobenzofurannes cis et trans (XLIV) de même formule brute que les diacétyl cyclohexènes ; la lactone trans a été préparée par DIXON et WIGGINS [81] en faisant agir le bromure de méthyl magnésium sur l'acide acétyl-2 cyclohexène-4 carboxylique trans (XLVII R = H) et ces auteurs trouvent justement un point de fusion de  $114^{\circ}$  pour cette lactone. Nous avons préparé d'une façon analogue la forme cis en faisant agir le bromure de méthyl magnésium sur notre acétyl-2 cyclohexène-4 carboxylate de méthyle cis (XLVII R = CH<sub>3</sub>) ; la lactone obtenue a été identifiée par son spectre IR ( $\nu > C = O$  lactonique =  $5,60 \mu$ ) et fond à  $68^{\circ}$  ; notre hypothèse sur la structure des produits de SOPOV est donc très vraisemblable.

Par contre, nos tentatives pour passer aux dicétones par une voie autre que la synthèse diénique ont échoué, sauf en série cyclopropanique. A partir des acides ou chlorures d'acide cétoniques, ni le méthyl lithium ni le diméthyl cadmium n'ont donné de résultat ; nous avons tenté de bloquer la fonction cétonique par l'éthylène glycol et de faire agir sur l'acide soit le méthyl lithium soit le bromure de méthyl magnésium (addition inverse à froid) : la première méthode a échoué et la seconde a donné l'alcool tertiaire ; nous avons également essayé une réaction du diméthyl cadmium sur le dichlorure de l'acide cyclohexène-4 dicarboxylique-1,2 trans obtenu par action du butadiène sur le chlorure de fumaryle, mais on n'obtient que le diacide.

En série cyclopropanique, partant de l'acide acétyl-2 cyclopropane carboxylique-1 (XXXII), nous en avons fait le chlorure d'acide par la méthode habituelle puis l'avons traité par le diméthyl cadmium ; nous avons isolé ainsi avec un rendement de 40 % le diacétyl-1,2 cyclopropane trans (XLV) caractérisé par sa bis DNP.

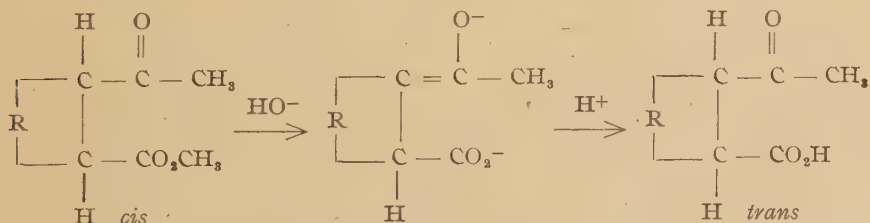
| Cétone                                                                              | $\lambda_{\text{max.}}^{\text{alc.}}$ | $\log \varepsilon$ | Spectre IR                                            | Réf.      |
|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------|-------------------------------------------------------|-----------|
|    | 242<br>276-277                        | 3,165<br>1,78      | 5,85 5,85<br>6,11 6,03<br>(CHCl <sub>3</sub> ) (Film) | Personnel |
|    | 283                                   | 1,93               | 5,86<br>6,06                                          | »         |
|    | 282                                   | 1,96               | 5,85<br>6,16                                          | »         |
|    | 275                                   | 1,94               |                                                       | »         |
|    | 240<br>279                            | 3,18<br>2,43       |                                                       | »         |
|   | 271                                   | 1,37               |                                                       | 105       |
|  | 247<br>281                            | 1,15<br>1,45       |                                                       | 105       |
|  | 228<br>328                            | 4,08<br>1,83       |                                                       | Personnel |
|  | 225<br>270                            | 2,60<br>1,51       |                                                       | 106       |

**SPECTRES ULTRA-VIOLETS DES DICÉTONES :** les diacétyl-1,2 cyclanes trans obtenus, auxquels nous avons joint l'isopropyl-1 diacétyl-1,2 cyclopropane (voir la synthèse dans la dernière partie), montrent dans leur spectre UV une bande du carbonyle située approximativement au même emplacement, entre 275 et 283 m $\mu$ ; il n'y a donc pas d'effet bathochrome du fait de la proximité spatiale des groupements acétyle, mais on observe une certaine hyperchromie par rapport aux cyclanes monoacétylés tels que l'acétyl cyclopropane et l'acétyl cyclohexane [105]; elle pourrait être attribuée à la proximité des carbonyles et à une interaction entre les orbitales p des atomes de carbone cétoniques, comme l'ont observé COOKSON et WARIYAR [110] dans le cas de cétones  $\beta,\gamma$ -éthyléniques.

Remarquons que la bande à 247 m $\mu$  ( $\log \epsilon = 1,15$ ) de l'acétyl cyclohexane, qui n'a pas été interprétée, se retrouve dans le diacétyl cyclohexène à 242 m $\mu$ , mais avec une intensité très supérieure ( $\log \epsilon = 3,165$ ); cette bande se retrouve dans l'isopropyl-1 diacétyl-1,2 cyclopropane également à 240 m $\mu$  ( $\log \epsilon = 3,18$ ).

## VI. — Conclusion.

Dans les trois séries étudiées, nous avons donc décrit les divers isomères géométriques possibles des acétyl-2 carbométhoxy-1 cyclanes; nous avons préparé également les acides trans correspondants; il est très vraisemblable que la méthode décrite est valable dans le cas de nombreux cyclanes, et elle offre l'avantage de fournir des produits dont la stéréochimie a été parfaitement établie dans les cas étudiés. Le phénomène le plus intéressant a été l'isomérisation de cis en trans intervenant au cours de la saponification des cétones esters cis: nous pouvons penser que, sous l'influence de la soude, une énolisation de la fonction cétone se produit, l'atome de carbone cyclique porteur de la fonction acétyle perdant son asymétrie; lors de l'acidification, l'acide cétonique le plus stable, le trans dans les cas étudiés, est obtenu:



Les spectres IR montrent que les acides et esters cétoniques décrits sont sous forme normale et qu'il n'y a pas de forme lactol.

## PARTIE EXPÉRIMENTALE

---

### A) SÉRIE DU BICYCLO(2.2.1)HEPTÈNE :

**Anhydrides bicyclo(2.2.1)heptène-5 dicarboxyliques-2,3 cis (XV) :**

- a) endo : Faire agir le cyclopentadiène sur l'anhydride maléique en solution benzénique selon [77]  $F = 165^{\circ}$  (benzène).  
b) exo : Chauffer l'anhydride endo à  $190^{\circ}$  pendant 1 h 30 selon [67, 74]  $F = 143^{\circ}$  (benzène).

**Diacides correspondants :**

- a) cis : hydrolyser les anhydrides correspondants par chauffage 10 mn en présence d'eau :

endo (XVIa)  $F = 193^{\circ}$   
exo (XVIb)  $F = 150^{\circ}$

- b) trans (XVIc) : saponifier par 6 molécules de soude 30 % l'adduct du cyclopentadiène sur le fumarate d'éthyle ( $F_{15} = 147-149^{\circ}$ )  
 $F = 190^{\circ}$

**Acides carbométhoxy-2 bicyclo(2.2.1)heptène-5 carboxyliques-3 cis (XVII) :**

Faire refluer un mélange de 0,1 molécule d'anhydride et 0,2 molécule de méthanol anhydre redistillé sur méthylate de magnésium pendant 2 à 3 h, jusqu'à obtention d'une solution limpide. Chasser l'excès de méthanol sous pression réduite ; le résidu cristallise. Recristalliser dans l'éther de pétrole/benzène.

- a) endo :  $F = 99$  Analyse :  $C_{10}H_{12}O_4$  Calc. % : C 61,22 H 6,12  
Tr. : 61,51 6,28  
b) exo :  $F = 66$  Analyse :  $C_{10}H_{12}O_4$  Calc. % : C 61,22 H 6,12  
Tr. : 61,41 6,25

**Chlorure d'acide correspondant :** Mettre l'acide ester (0,1 molécule) en solution dans 20 ml d'éther anhydre ; ajouter goutte à goutte 0,12 molécule de chlorure de thionyle purifié, dilué dans son volume d'éther anhydre. Faire refluer 2 h au bain-marie. Chasser l'éther sous pression réduite. Reprendre le résidu par du benzène anhydre, et le chasser sous pression réduite ; faire une seconde reprise au benzène anhydre pour chasser les dernières traces de chlorure de thionyle.

**Acétyl-3 bicyclo(2.2.1)heptène-5 carboxylates de méthyle-2 cis (XVIII) :** par action du diméthyl cadmium sur le chlorure d'acide ester correspondant, selon [68, 69, 70]. Préparer normalement une solution étherée de bromure de méthyl magnésium à partir de 0,3 atome de magnésium et 0,4 molécule de

bromure de méthyle. Refroidir à 0°, et ajouter par petites portions en agitant, en 30 mn environ, 0,17 molécule de chlorure de cadmium anhydre, séché préalablement à 100° sur anhydride phosphorique sous pression réduite. Agiter le mélange 1 h à température ambiante. Chasser l'éther sous pression réduite et le remplacer par du benzène anhydre; bien mettre en suspension dans le liquide le résidu solide. Refroidir à 0° et ajouter goutte à goutte 0,28 molécule de chlorure d'acide dilué dans deux volumes de benzène anhydre. Agiter 1 h à température ambiante, puis 2 h sous reflux. Refroidir. Décomposer par de l'acide chlorhydrique 10 %. Séparer la phase benzénique; extraire les eaux à l'éther, et sécher les phases organiques sur  $\text{SO}_4\text{Na}_2$  sec. Chasser les solvants. Distiller :

- a) endo :  $E_{14} = 148-150^\circ$  Rt = 57 %  
DNP F = 100-102° Analyse :  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_6\text{N}_4$  Calc. % N 14,97  
Tr. 15,01
- b) exo :  $E_{17} = 147-148^\circ$  Rt : 60 %  
DNP F = 122-123° Analyse :  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_6\text{N}_4$  Calc. % N 14,97  
Tr. 15,07

**Saponification des esters précédents** : Traiter 0,1 molécule d'ester cétonique par 0,3 molécule de soude 30 %; ajouter un peu d'alcool pour homogénéiser. Faire refluer environ 2 h. Chasser l'alcool sous pression réduite. Extraire les produits neutres éventuels à l'éther. Acidifier à froid par de l'acide chlorhydrique 20 %. Extraire à l'éther et sécher la phase organique sur  $\text{SO}_4\text{Na}_2$  sec. Chasser le solvant; le résidu cristallise :

- XIXa : F = 101° (benzène) Analyse :  $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_3$ , Calc. % C 66,67 H 6,67  
Tr. 66,49 6,53
- XIXb : F = 122° (benzène) Analyse :  $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_3$ , Calc. % C 66,67 H 6,67  
Tr. 66,59 6,92

**Réaction haloforme** : Passage de  $-\text{CO}-\text{CH}_3$  à  $-\text{CO}_2\text{H}$ . Cf. [94] :

A une solution de 0,08 molécule de soude aqueuse à 12 % refroidie à 0°, ajouter goutte à goutte, en agitant, et sans dépasser une température de 10°, 0,03 molécule de brome; refroidir à 0°; ajouter goutte à goutte 0,01 molécule d'acide cétonique dissous dans le minimum de soude 10 %. Agiter 2 h à température ambiante. Entraîner à la vapeur le bromoforme et le tétrabromure de carbone formés; ajouter une pincée de bisulfite de sodium au résidu et acidifier par  $\text{ClH}$  20 %; extraire le diacide à l'éther; sécher la phase étherée sur  $\text{SO}_4\text{Na}_2$ ; chasser le solvant; le résidu cristallise; recristalliser dans l'eau.

Les rendements sont excellents (80 à 90 %); la réaction peut être effectuée sur des quantités de l'ordre de un à deux grammes.

- XIXa conduit à un diacide F = 190° F mél. avec XVIc = 190°  
XIXb » » » F = 190° F mél. » » = 190°

**Acétyl-3 bicyclo(2.2.1)heptène-5 carboxylates de méthyle-2 trans (XX)** par estérification : préparer une solution étherée de diazométhane par action de potasse 40 % sur la nitrosométhylurée selon [95, 96].

Dissoudre l'acide (XIX) (0,1 molécule) dans un peu d'éther anhydre et ajouter lentement 0,15 molécule de solution étherée de diazométhane, en refroidissant; le mélange doit être jaune en fin de réaction, sinon ajouter un peu plus de diazométhane; abandonner le mélange réactionnel 12 h à température ambiante. Chasser le solvant sous pression réduite et distiller l'ester cétonique.

|     |                                |                             |
|-----|--------------------------------|-----------------------------|
| XXa | DNP F = 102-103°               | F mél. avec XVIIIa = 93-95° |
|     | Analyse : $C_{17}H_{18}O_6N_4$ | Calc. % N 14,97             |
|     |                                | Tr. 14,76                   |
| XXb | DNP F = 135-136°               |                             |
|     | Analyse : $C_{17}H_{18}O_6N_4$ | Calc. % N 14,97             |
|     |                                | Tr. 15,20                   |

**Acide et esters  $\beta$ -acétyl acryliques (V) [47] :**

L'acide ou les esters lévuliniques sont bromés en solution chlorhydrique (pour l'acide) ou étherée (pour les esters) ; le dérivé monobromé est déhydro-déshalogéné par un mélange acétate de sodium fondu/acide acétique à 100° pendant 30 mn, en acide ou ester acétyl acrylique. Le mélange est repris par l'eau, extrait à l'éther ; la phase organique est lavée à l'eau, séchée, et l'éther est ensuite distillé. Le résidu cristallise dans le cas de l'acide acétyl acrylique ; les esters sont distillés.

Acide  $\beta$ -acétyl acrylique F = 125-126°

Analyse :  $C_6H_6O_3$  Calc. % C 52,63 H 5,26  
Tr. 52,83 5,38

Spectre IR ( $CHCl_3$ ) :  $\nu$  C = O 5,80-5,92  $\mu$   $\nu$  C = C : 6,06  $\mu$

Spectre UV (alcool 95°) :  $\lambda_{max.}$  = 221 m $\mu$  (log  $\epsilon$  = 4,09)  
 $\lambda_{max.}$  = 331 m $\mu$  (log  $\epsilon$  = 1,49)

$\beta$ -acétyl acrylate de méthyle :

$E_{18}$  = 95-98° F = 61 (éther de pétrole/alcool)

Analyse :  $C_6H_8O_3$  Calc. % C 56,25 H 6,25  
Tr. 56,46 6,44

Spectre IR : ( $CHCl_3$ )  $\nu$  C = O : 5,77-5,86-5,92  $\mu$   
 $\nu$  C = C : 6,06  $\mu$

( $CCl_4$ )  $\nu$  C = O : 5,72-5,83-5,90  $\mu$   
 $\nu$  C = C : 6,05  $\mu$

DNP F = 204-205° (benzène) Analyse :  $C_{12}H_{12}O_6N_4$  Calc. % N 18,18  
Tr. 18,22

$\beta$ -acétyl acrylate d'éthyle :  $E_{18}$  = 103°

Spectre IR (film liquide) :  $\nu$  C = O : bande unique de 5,70 à 5,95  $\mu$   
 $\nu$  C = C : 6,06  $\mu$

( $CHCl_3$ )  $\nu$  C = O : 5,79-5,85-5,90  $\mu$   
 $\nu$  C = C : 6,06  $\mu$

DNP F = 147° (alcool/benzène) Analyse :  $C_{13}H_{14}O_6N_4$  Calc. % N 17,39  
Tr. 17,45

**Acétyl-3 carbométhoxy-2 bicyclo(2.2.1)heptène-5 trans** par synthèse diénique (XXa et XXb) : ajouter 0,03 molécule de cyclopentadiène fraîchement redistillé à une solution benzénique de 0,02 molécule d'acétyl acrylate de méthyle ; laisser en contact 12 h, puis chasser le solvant ; le résidu est traité par la quantité correspondante de solution alcoolique de dinitro-2,4 phényl hydrazine en milieu chlorhydrique ; les deux DNP de (XXa) et (XXb) sont séparées par cristallisation fractionnée à l'aide de benzène, éthanol, et éther de pétrole ; la DNP de (XXb) est plus insoluble :

XXa DNP F = 99° (éther de pétrole/alcool)  
F mél. avec ester de XIXa = 99-100°

XXb DNP F = 134° (alcool/benzène)  
F mél. avec ester de XIXb = 134-135°

**Acides acétyl-3 bicyclo(2.2.1)heptène-5 carboxyliques-2 (XXII) :** mélange des acides trans. Ajouter lentement 0,15 molécule de cyclopentadiène fraîchement redistillé à une solution benzénique de 0,1 molécule d'acide acétyl acrylique ; laisser 12 h en contact, puis chasser sous pression réduite le solvant et l'excès de cyclopentadiène ; le résidu fond entre 80 et 85°.

**Réaction d'iodolactonisation (XXI) :** voir [75] : L'acide cétonique en solution bicarbonatée est traité par un excès de solution iodoiodurée ; l'iodolactone (XXI) précipite sous forme d'un produit visqueux collant aux parois du récipient où a été effectuée la réaction ; décarter le liquide surnageant et laver le précipité à l'eau ; le résidu est traité par un mélange d'acide acétique et de zinc ; laisser 3 h en contact, puis filtrer et laver le précipité à l'eau ; le filtrat est dilué à l'eau puis extrait à l'éther ; laver la phase éthérée avec de l'eau et la sécher sur  $\text{SO}_4\text{Na}_2$  ; chasser le solvant, en terminant sous pression réduite ; le résidu cristallise ; recristalliser dans le benzène.

F = 101° F mél. avec XIXa = 100-101°

## B) SÉRIE DU CYCLOHEXÈNE :

### Anhydrides cyclohexène-4 dicarboxyliques-1,2 :

a) cis (XXIV) : Faire barboter du butadiène dans une solution benzénique d'anhydride maléique selon [32] F = 103-104°

b) trans (XXX) : Anhydriser le diacide trans en le faisant refluer pendant 1 h avec de l'anhydride acétique ; chasser ensuite l'excès d'anhydride acétique sous pression réduite, et recristalliser dans le benzène anhydre.

F = 186°

### Acides cyclohexène-4 dicarboxyliques-1,2 :

a) cis (XXIXa) : hydrolyser l'anhydride cis par chauffage avec de l'eau pendant 10 mn.

Recristalliser dans l'eau : F = 166°

b) trans (XXIXb) : préparer le diester correspondant par condensation du butadiène avec le fumarate d'éthyle [97] en solution benzénique ; chauffer le mélange pendant 3 h à 120° en tube scellé, en présence d'une pincée d'hydroquinone ; distiller le diester :

$E_{15} = 147-150^\circ$  Rt = 91 %

Saponifier ensuite le diester par la soude 40 % selon la technique usuelle, et recristalliser le diacide dans l'eau :

F = 172°

**Acide carbométhoxy-1 cyclohexène-4 carboxylique-2 cis (XXV) :** utiliser le même mode opératoire qu'en série bicyclohepténique ; Cf. [79, 80]

|         |           |                                     |         |         |        |
|---------|-----------|-------------------------------------|---------|---------|--------|
| F = 80° | Analyse : | $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{O}_4$ | Calc. % | C 58,70 | H 6,52 |
|         |           |                                     | Tr.     | 58,82   | 6,70   |

**Acétyl-2 cyclohexène-4 carboxylate de méthyle cis (XXVI)** : suivre le même mode opératoire qu'en série bicyclohepténique : faire le chlorure d'acide ester, sur lequel on fait agir le diméthyl cadmium :

$$E_{16} = 140-141^{\circ} \quad R_t = 60 \%$$

$$\text{DNP } F = 128^{\circ} \quad \text{Analyse } C_{16}H_{18}O_6N_4 \quad \text{Calc. } \% \quad N \ 15,47 \\ \text{Tr.} \quad 15,68$$

Spectre IR (Solvant :  $CCl_4$ ) :  $\nu C = O$  : 5,75 (ester), 5,82  $\mu$  (cétone)  
 $\nu C = C$  : 6,02  $\mu$

**Acide acétyl-2 cyclohexène-4 carboxylique trans (XXVII)** :

a) Par saponification de XXVI, selon le mode opératoire indiqué plus haut :

$$F = 114^{\circ} \quad \text{Analyse } : C_9H_{12}O_3 \quad \text{Calc. } \% \quad C \ 64,29 \ H \ 7,14 \\ \text{Tr.} \quad 64,32 \quad 6,94$$

b) Par synthèse diénique : chauffer 4 h à 100° en tube scellé, de l'acide acétyl acrylique avec un excès de butadiène, en solution benzénique, en présence d'hydroquinone ; chasser le solvant sous pression réduite et recristalliser le résidu dans le mélange éther de pétrole/benzène :

$$F = 113-114^{\circ} \quad F \text{ mél. avec le produit (XXVIIa)} = 113^{\circ}$$

Spectre IR (solvant :  $CHCl_3$ ) :  $\nu C = O$  : 5,79  $\mu$  (acide), 5,85  $\mu$  (cétone)  
 $\nu C = C$  : 6,01  $\mu$

**Acétyl-2 cyclohexène-4 carboxylate de méthyle trans (XXVIII)** :

a) Par estérification de l'acide (XXVIIa) : faire agir un excès de solution étherée de diazométhane sur l'acide provenant de la saponification de l'ester cis.

$$\text{DNP } F = 128^{\circ} \quad \text{Analyse } : C_{16}H_{18}O_6N_4 \quad \text{Calc. } \% \quad N \ 15,47 \\ F \text{ mél. avec DNP de l'ester cis} = 105-110^{\circ} \quad \text{Tr.} \quad 15,70$$

b) par synthèse diénique entre le butadiène et le  $\beta$ -acétyl acrylate de méthyle ; Cf. [81]

$$E_{16} = 135^{\circ} \quad \text{DNP } F = 128^{\circ} \text{ (éther de pétrole/benzène)} \\ F \text{ mél. avec DNP de l'ester XXVIIIa} = 128^{\circ}$$

## C) SÉRIE DU CYCLOPROPANE :

**Diazoacétone** : [83] - Ajouter lentement à 0,9 molécule de solution étherée de diazométhane 0,3 molécule de chlorure d'acétyle dilué dans son volume d'éther anhydre, en refroidissant et en agitant : laisser 12 h en contact ; chasser ensuite le solvant sous pression réduite, en chauffant doucement au bain-marie ; utiliser le résidu tel quel.

**Acétyl-2 cyclopropane carboxylate de méthyle ou d'éthyle (XXXI)** Cf. [84] : dans un ballon à 3 tubulures avec agitation, ampoule à brome, et réfrigérant, mettre de l'acrylate de méthyle ou d'éthyle (0,3 molécule) ; chauffer au bain-marie à 60° ; ajouter goutte à goutte en 1 h environ 0,3 molécule de diazoacétone ; agiter encore 1 h à 60° après la fin de l'addition ; transférer le mélange réactionnel dans un claisen, ajouter un peu de poudre de ponce, et chauffer à 180-200° jusqu'à fin de dégagement d'azote ; distiller ensuite sous pression réduite et sous atmosphère d'azote ; redistiller le produit :

Ester éthylique :  $E_{20} = 105-107^\circ$  Rt = 12 à 15 %

DNP F =  $135^\circ$   $\lambda_{\text{max.}}^{\text{CHCl}_3} = 366 \text{ m}\mu$

Analyse :  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_6\text{N}_4$  Calc. % N 16,67  
Tr. 16,43

Ester méthylique :  $E_{20} = 100-102^\circ$

DNP F =  $137-138^\circ$  Analyse :  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_6\text{N}_4$  Calc. % N 17,39  
Tr. 17,70

**Acide acétyl-2 cyclopropane carboxylique trans (XXXII)** : saponifier selon les conditions usuelles l'ester ci-dessus :

$E_{20} = 155-158^\circ$  F =  $57^\circ$  Analyse :  $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_3$  Calc. % C 56,25 H 6,25  
Tr. 56,52 6,03

Spectre IR (solvant :  $\text{Cl}_4\text{C}$ ) :  $\nu \text{ C} = \text{O}$  : 5,85

DNP F =  $216-217^\circ$  Analyse :  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_6\text{N}_4$  Calc. % N 18,18  
Tr. 18,27

**Acide cyclopropane dicarboxylique-1,2 trans (XXXIV)** : faire une dégradation haloforme de l'acide (XXXII) :

F =  $175^\circ$  (éther/éther de pétrole) Analyse :  $\text{C}_5\text{H}_6\text{O}_4$  Calc. % C 46,15 H 4,62  
Littérature F =  $175^\circ$  Tr. 46,36 4,64

Par traitement à l'anhydride acétique en tube scellé à  $180^\circ$ , on passe à l'anhydride cis correspondant [87, 93] :

F =  $58^\circ$  ; F mél. avec échantillon authentique =  $57-58^\circ$

**Anhydride cyclopropane dicarboxylique-1,2 cis : (XXXVII) Cf. [86]**

F =  $58^\circ$

**Acide carbométhoxy-1 cyclopropane carboxylique-2 cis (XXXVIII) [87]** : ouvrir l'anhydride par le méthanol anhydre comme il est indiqué plus haut :

F =  $50-51^\circ$  (éther de pétrole/benzène) Analyse :  $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_4$  Calc. % C 50,00 H 5,56  
Tr. 50,09 5,89

**Diméthyl-4,4 oxa-3 bicyclo(3.1.0)hexanone-4 (XXXIX)** : faire agir une solution éthérée de l'acide ester précédent (0,05 molécule) sur une solution de 0,1 molécule de méthyl lithium (voir dans la troisième partie la méthode de préparation des organo lithiens) :

$E_{20} = 105-110^\circ$  Rt = 40 % Pas de DNP

Analyse :  $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_2$  Calc. % C 66,66 H 7,94  
Tr. 66,56 8,08

Spectre IR (solvant :  $\text{CHCl}_3$ ) :  $\nu \text{ C} = \text{O}$  lactonique : 5,68  $\mu$   
 $\nu$  doublet gem diméthyl : 7,20-7,28  $\mu$

**Acétyl-2 cyclopropane carboxylate de méthyle cis (XXXI bis)** : faire agir le diméthyl cadmium sur le chlorure de l'acide ester, comme en série bicyclohepténique :

$E_{18} = 110-112^\circ$  DNP F =  $92-93^\circ$  (éther de pétrole/alcool)

Analyse :  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_6\text{N}_4$  Calc. % N 17,39  
Tr. 17,48

La saponification de cet ester dans les conditions habituelles nous a donné un acide cétonique de DNP F =  $217^\circ$ , identique à celle de l'acide cétonique trans.

**Diacétyl-1,2 cyclopropane trans** (XLV) : Selon le mode opératoire général, faire agir le diméthyl cadmium sur le chlorure de l'acide acétyl-2 cyclopropane carboxylique trans, préparé de la façon habituelle ; on récupère à la distillation 30 % de l'acide initial :

$E_{20} = 95-100^\circ$  Rt = 40 % Analyse  $C_7H_{10}O_2$  Calc. % C 66,67 H 7,94  
Tr. 66,50 7,79

Spectre UV :  $\lambda_{\max}^{\text{alc.}} = 275 \text{ m}\mu$  ( $\log \epsilon = 1,94$ )

bis DNP F =  $230^\circ$  (éthanol/pyridine)

Analyse :  $C_{18}H_{18}O_8N_8$  Calc. % N 23,05  
Tr. 23,20

## D) DIVERS :

**Diacétyl éthylène (ou hexène-3 dione-2,5)** (XLII) [91, 92] : l'acétonyl acétone (30 g) est oxydée par l'anhydride sélénieux (18 g) en solution aqueuse (600 ml) à  $70^\circ$  pendant 8 h ; filtrer, extraire le filtrat à l'éther, puis sécher la phase organique sur  $SO_4Na_2$  ; chasser le solvant et distiller le produit ; recristalliser le distillat :

$E_{15} = 90^\circ$  F =  $75-76^\circ$

Spectre UV :  $\lambda_{\max}^{\text{alc.}} = 228 \text{ m}\mu$  ( $\log \epsilon = 4,08$ ) et  $328 \text{ m}\mu$  ( $\log \epsilon = 1,83$ )

Spectre IR (solvant :  $CHCl_3$ ) :  $\nu C=O : 5,95 \mu$   $\nu C=C : 6,16 \mu$   
(solvant :  $CCl_4$ ) :  $\nu C=O : 5,91 \mu$   $\nu C=C : 6,15 \mu$

bis DNP F =  $274^\circ$  (éthanol/pyridine) Analyse :  $C_{18}H_{16}O_8N_8$  Calc. % N 23,73  
Tr. 23,65

$\lambda_{\max}^{CHCl_3} = 404 \text{ m}\mu$  ( $\log \epsilon = 4,60$ )

**Diacétyl-2,3 bicyclo(2.2.1)heptène-5 trans** (XLI) : mélanger du diacétyl éthylène recristallisé avec 1,5 fois la quantité théorique de cyclopentadiène, en solution benzénique ; laisser 12 h en contact ; chasser le solvant et distiller.

$E_{20} = 138^\circ$  F =  $47^\circ$  Analyse  $C_{11}H_{14}O_2$  Calc. % C 74,16 H 7,86  
Tr. 74,50 7,72

Spectre UV :  $\lambda_{\max}^{\text{alc.}} = 283 \text{ m}\mu$  ( $\log \epsilon = 1,93$ )

Spectre IR (solvant :  $CHCl_3$ ) :  $\nu C=O : 5,86 \mu$   $\nu C=C : 6,06 \mu$

**Diacétyl-1,2 cyclohexène-4 trans** (XLI) : chauffer 4 h en tube scellé à  $130^\circ$  du diacétyl éthylène recristallisé et un excès de butadiène en solution benzénique, en présence d'un peu d'hydroquinone ; chasser le solvant et distiller :

$E_{20} = 128^\circ$  Spectre IR (film) :  $\nu C=O : 5,85 \mu$   $\nu C=C : 6,03 \mu$   
( $CHCl_3$ ) :  $\nu C=O : 5,85 \mu$   $\nu C=C : 6,01 \mu$

Spectre UV :  $\lambda_{\max}^{\text{alc.}} = 242 \text{ m}\mu$  ( $\log \epsilon = 3,16$ ) et  $276-277 \text{ m}\mu$  ( $\log \epsilon = 1,78$ )

**Diméthyl-3,3 oxo-1 hexahydro-1,3,4,7,8,9 isobenzofuranne cis** (XLIV) : préparer normalement une solution étherée de bromure de méthyl magnésium (0,11 molécule) ; ajouter ensuite goutte à goutte 0,1 molécule d'acétyl-2 cyclohexène-4 carboxylate de méthyle cis (XXVI) dilué dans son volume d'éther anhydre ; agiter 12 h à température ambiante et décomposer par  $ClH$  10 % ; extraire à l'éther et sécher la phase organique sur  $SO_4Na_2$  ; chasser le solvant et faire cristalliser le résidu :

F=68° (éther de pétrole/benzène) Analyse :  $C_{10}H_{14}O_2$  Calc. % C 72,29 H 8,43  
Tr. 72,13 8,61

Spectre IR (solvant :  $CCl_4$ ) :  $\nu C=O$  lactonique : 5,60  $\mu$   $\nu C=C$  : 6,01  $\mu$   
 $\nu$  gem diméthyl : 7,19-7,26  $\mu$

**Action du diméthyl cadmium sur l'anhydride maléique (IX, X) :** Préparer une solution de diméthyl cadmium dans le benzène (0,1 molécule) ; ajouter goutte à goutte 0,12 molécule d'anhydride maléique en solution dans du benzène anhydre ; agiter 3 h à température ambiante ; décomposer par  $ClH$  10 % ; séparer la couche benzénique, et extraire la phase aqueuse à l'éther ; réunir les phases organiques et agiter avec de la soude 10 % ; séparer l'éther contenant les produits neutres ; acidifier la phase aqueuse et extraire les produits acides à l'éther ; dans les deux cas, sécher la phase étherée, chasser le solvant et distiller :

a) Fraction acide :  $E_{16} = 150^\circ$  Rt : 27 %

F = 125° F mél. avec l'acide  $\beta$ -acétyl acrylique = 124° (IX)

b) Fraction neutre :  $E_{16} = 93$  Rt = 26 % Ne donne pas de DNP

F = 13-14°

FRTTG [61] donne F=12-13° pour le dihydro-2,5 diméthyl-5,5 oxo-2 furanne (X)

Spectre IR (solvant :  $CHCl_3$ ) :  $\nu C=O$  lactonique : 5,69  $\mu$   $\nu C=C$  : 6,05  $\mu$   
 $\nu$  doublet gem diméthyl : 7,22-7,30  $\mu$

**Action du diméthyl cadmium sur l'anhydride phthalique [60] (VII) :** nous avons facilement obtenu l'acide *O*.acétyl benzoïque en suivant les indications de BENNEVILLE [60] :

F = 114-115° DNP F = 196° Analyse :  $C_{15}H_{12}O_6N_4$  Calc. % N 16,28  
Tr. 16,20

Spectre IR (solvant :  $CHCl_3$ ) :  $\nu C=O$  : 5,63  $\mu$  et 5,86  $\mu$   $\nu O-H$  : 3,00  $\mu$



## TROISIÈME PARTIE

---

### SYNTHÈSE DE L'UMBELLULONE

---

Cette dernière partie de notre travail décrit la synthèse totale d'une cétone terpénique naturelle contenant un noyau cyclopropanique, l'umbellulone ; notre point de départ a été l'acide  $\alpha$ -isopropyl acrylique (II, formules du tableau G, p. 79) pour lequel nous donnons un nouveau mode de préparation, car la synthèse en était jusqu'ici très laborieuse ; nous décrivons ensuite quelques recherches personnelles dans des domaines parallèles [26] ; nous étudierons dans le second chapitre l'addition du méthyl lithium sur cet acide, puis la condensation de la diazoacétone avec la cétone méthylénique ainsi obtenue, ce qui conduit à un produit cyclopropanique diacétylé qui, après céto-lisation interne, nous donne l'umbellulone de synthèse ; un dernier chapitre sera consacré à une discussion des spectres de cette cétone et à une étude des systèmes chromophoriques analogues.

## I. — Hydrolyse de cétones et esters $\alpha$ -oxyméthylés. Synthèse de l'acide $\alpha$ -isopropyl acrylique.

Voulant préparer une quantité assez importante d'acide  $\alpha$ -isopropyl acrylique (II), susceptible de conduire à des produits cyclopropaniques intéressants par condensation avec des diazocétones, nous n'avons trouvé dans la littérature qu'un seul mode de préparation de son ester, par réaction de REFORMATSKY entre le formol et l' $\alpha$ -bromo isovalérianate d'éthyle (I) puis déshydratation [111]; DAKZENS [112] pense l'avoir préparé par déshydratation de l'ester  $\alpha$ -isopropyl lactique (III), de même que SEMENOF [113] par traitement à la soude de l'acide bromo-2 isopropyl-2 succinique (IV) (il y a décarboxylation et déhydrodésalogenation); mais ces deux méthodes ne conduisent sans doute pas à des produits purs, deux possibilités d'élimination existant; d'autre part, aucun dérivé caractéristique n'est indiqué. KÖGL, et coll. [114] ont obtenu cet acide par réaction de MANNICH sur l'acide isopropyl malonique (V) puis décomposition thermique; ces auteurs décrivent l'ester *p*.phényl phénacylique; cette méthode est celle employée par MANNICH et coll. [115], qui ont préparé divers acides  $\alpha$ -alcoyl acryliques par décomposition des bases de Mannich d'acides et d'acides esters alcoyl maloniques, mais n'ont pas étudié la substitution par le radical isopropyle.

Nous avons préféré adapter à l'acide  $\alpha$ -isopropyl acrylique la méthode qu'utilise SIMONSEN [116] pour préparer l'acide  $\alpha$ -benzyl acrylique: le malonate d'éthyle est alcoylé en présence d'éthylate de sodium par le bromure ou l'iodure d'isopropyle (VI) (alors que SIMONSEN utilise l'iodure de benzyle); l'alcoyl malonate d'éthyle ainsi obtenu, après métallation par le sodium en poudre, est traité par l'éther chorométhylique, conduisant au méthoxyméthyl isopropyl malonate d'éthyle (VII); celui-ci, par hydrolyse acide poussée, donne intermédiairement le diacide correspondant qui se décarboxyle puis perd une molécule de méthanol, ce qui nous fait passer à l'acide  $\alpha$ -isopropyl acrylique, caractérisé par son ester *p*.phényl phénacylique, qui fond au même point que celui de KÖGL, et coll. [114].

Nous avons étudié parallèlement des hydrolyses de produits voisins: remplaçant dans la synthèse ci-dessus le malonate d'éthyle par l'acétyl acétate d'éthyle qui présente des propriétés très voisines, nous l'avons alcoylé par le bromure d'isopropyle en présence d'éthylate de sodium, en isopropyl acétyl acétate d'éthyle (VIII) [118]; nous avons également pu préparer (VIII) par action de l'alcool isopropylique sur l'acétyl acétate d'éthyle en présence de trifluorure

de bore [119], mais par contre nous n'avons pas pu adapter cette méthode à la préparation de l'isopropyl malonate d'éthyle (VI). Le traitement de (VIII) par l'éther chlorométhylrique s'effectue comme dans le cas précédent, et l'on obtient le méthoxyméthyl isopropyl acétyl acétate d'éthyle (IX) : on a bien cette structure et non la forme isomère (IX bis) dans laquelle la cétone aurait réagi sous sa forme énolique, car dans ce dernier cas on observerait par spectrographie UV une bande caractéristique de la conjugaison entre la fonction ester et la double liaison éthylénique aux environs de 245 m $\mu$  [120], ce que l'on ne remarque pas ; signalons que LAPWORTH et MELLOR [121], partant du méthyl ou du benzyl acétyl acétate d'éthyle, pensent fixer l'éther chlorométhylrique sur l'oxygène et obtenir ainsi un dérivé crotonique et non cétonique comme le nôtre, mais leurs moyens d'identification étaient assez limités ; si par contre on fait agir directement l'éther chlorométhylrique sur l'acétyl acétate d'éthyle sodé, celui-ci réagit sous sa forme énolique et la fixation se fait sur l'oxygène ( $\lambda_{\text{max.}}^{\text{alc.}} = 237 \text{ m}\mu$  ( $\log \epsilon = 3,89$ )) (VIII bis) ; ceci confirme les travaux de SIMONSEN et STOREY [122] qui ont identifié ce produit de condensation par sa faculté de décolorer l'eau de brome et les solutions étendues de permanganate de potassium.

Le produit (IX) a été caractérisé par son analyse ; une tentative de préparation de sa DNP nous a donné le dérivé caractéristique du formol, ce qui nous montre déjà que la molécule est peu stable ; nous avons alors étudié l'hydrolyse de (IX) :

a) l'hydrolyse acide par ClH 50 % à reflux nous a donné 25 % de méthyl isobutyl cétone (X) caractérisée par sa DNP, et 65 % d'isopropyl acétyl acétate d'éthyle (VIII) ; une hydrolyse plus douce par ClH à température ambiante ne donne que (VIII) avec un rendement de 85 % ; nous voyons donc qu'un traitement acide de (IX) sépare tout d'abord le groupement méthoxyméthyle, puis hydrolyse la fonction ester avec décarboxylation de l'acide  $\beta$  cétonique obtenu, ce qui conduit à (X).

b) Diverses hydrolyses par la soude dans les conditions de LINSTED et coll. [123] ou bien nous ont fait récupérer le produit initial inaltéré, ou bien nous ont donné après saponification et clivage alcalin un peu d'acide isovalérianique caractérisé par son sel de S benzyl thio-uronium.

Nous avons tenté de préparer le dérivé méthoxyméthylé d'une autre  $\beta$ -carbéthoxy cétone, cyclique cette fois-ci, la carbéthoxy-2 cyclohexanone (XIII, formules du tableau H, p. 80) [127], qui devrait se comporter comme l'acétyl acétate d'éthyle, mais nous n'avons pas pu obtenir un produit pur ne colorant plus une solution de perchlorure de fer, malgré diverses tentatives.

Nous nous sommes également intéressé à des  $\beta$ -carbéthoxy cétones où l'hydrogène actif restant est substitué non plus par l'éther chlorométhylrique mais par le formol : avec l'isopropyl acétyl acétate d'éthyle, le produit obtenu, après estérification au chlorure d'acétyle (XII), est complètement décomposé par hydrolyse acide ; ceci se rapproche des travaux effectués par GAULT et coll. [125] sur les dérivés hydroxyméthylés et hydroxyéthylés de l'acétyl acétate d'éthyle non substitué.

L'étude des dérivés substitués par le formol de la carbéthoxy-2 cyclohexanone et de la carbéthoxy-2 cyclopentanone (XIII et XVIII) a été faite il y a plusieurs années respectivement par KI-WEI HIONG [126] et Mlle DALTROFF [127] ; ces auteurs préparent les esters acétiques des dérivés hydroxyméthylés correspondants (XIV et XIX) et hydrolysent par la soude concentrée ces produits ; ils obtiennent ainsi des diacides qu'ils considèrent comme les acides carboxyméthyl-3 cyclopentane carboxylique (XV bis) et cyclopentane dicarboxylique-1,3 (XX bis) ; le mécanisme de ces réactions étant assez douteux, et les identifications n'étant pas absolument probantes, nous avons repris cette question ; les produits de départ (XIV et XIX) ont été retrouvés et caractérisés par leur DNP ; l'hydrolyse alcaline dans les conditions des auteurs ci-dessus nous a donné les diacides déjà décrits ; par estérification de ces acides et cyclisation de DIECKMANN en (XVI) et (XXI), nous avons obtenu, après saponification des esters  $\beta$ -cétoniques et décarboxylation, les cétones éthyléniques (XVII) et (XXII) caractérisées par leurs DNP qui se sont révélées identiques à des échantillons de DNP de méthyl-2 cyclohexène-2 one-1 et de méthyl-2 cyclopentène-2 one-1 se trouvant au laboratoire ; ceci prouve que les structures cyclopentaniques attribuées aux diacides de départ sont erronées ; à ce stade de nos recherches, nous avons été devancé par des auteurs Britanniques [128] qui ont établi que les acides de KI-WEI HIONG et Mlle DALTROFF étaient respectivement les acides  $\alpha$ -méthylène pimélique (XV) et  $\alpha$ -méthylène adipique (XX) ; ceci concorde parfaitement avec nos recherches personnelles sur la cyclisation de DIECKMANN des diesters correspondants, en supposant une migration endocyclique de la double liaison du groupement méthénique soit au cours de l'estérification soit plutôt lors de la cyclisation. Ces acides méthyléniques ont depuis été préparés par WHITING et coll. [129] en traitant des esters  $\omega$ -acétyléniques, l'hexyne-5 et l'heptyne-6 oate d'éthyle (XXIII et XXIV) par le nickel carbonyle et en saponifiant les acides esters ainsi obtenus ; SIMONSEN [130] avait obtenu dès 1915 l'acide méthylène pimélique par hydrolyse du produit d'addition d'une molécule d'éther chlorométhylrique sur le pentane tétracarboxylate d'éthyle-1,1,5,5 (XXV). Remarquons que pour ces deux acides la spectro-

graphie UV ne permet pas d'observer la conjugaison entre le carboxyle et la double liaison : le maximum d'absorption des acides  $\alpha$ -méthyléniques est en effet situé en deçà des limites d'utilisation des appareils commerciaux ( $\lambda_{\text{max.}} < 206 \text{ m}\mu$ ), comme l'ont observé OWEN et PETO [128] dans ce cas particulier, puis NIELSEN [131] dans une étude plus générale.

Dans un domaine voisin, nous avons tenté de synthétiser les gem dicarbéthoxy-2,2 cyclohexanone et cyclopentanone (XXVI et XXVII), ces produits pouvant être des intermédiaires intéressants dans diverses synthèses ; des auteurs Finnois pensent avoir préparé (XXVII) [132] par traitement au chlorocarbonate de méthyle de la carbéthoxy-2 cyclopentanone sodée par le sodium pulvérulent dans le toluène ; nous avons obtenu effectivement par cette méthode des produits de la réaction du chlorocarbonate d'éthyle sur les carbéthoxy-2 cyclohexanone et cyclopentanone ; la carbonatation intervient également en employant comme agent alcalin le tertiobutylate de potassium dans le benzène (dans ce dernier cas, les rendements sont très faibles avec la carbéthoxy cyclopentanone), mais ces produits ne sont pas les gem dicarbéthoxy cyclanones attendues, car l'action du sodium donne le sel métallique de la forme énolique de la cétone, et la réaction se produit sur l'oxygène, de sorte que les produits obtenus sont en fait les O.carbéthoxy éthers du carbéthoxy-2 cyclohexène-1 ol-1 (XXVI bis) et du carbéthoxy-2 cyclopentène-1 ol-1 (XXVII bis). En effet ces corps ne donnent pas de DNP, et nous avons prouvé leur structure par spectographie UV, qui montre des sommets situés respectivement à 223  $\text{m}\mu$  et 229  $\text{m}\mu$ , caractéristiques d'une double liaison conjuguée avec un carboxyle. Signalons une synthèse récente [133] de gem dicarbalcoxy-2,2 tétralones-1 (XXVIII) par traitement au chlorocarbonate d'éthyle de la carbométhoxy-2 tétralone-1 en présence de méthylate de sodium ; ces auteurs ne caractérisent leur produit que par analyse.

## II. — Voie d'accès à l'umbellulone.

L'umbellulone (I, formules du tableau J, p. 81) est une cétone terpénique bicyclique extraite des huiles essentielles d'« *umbellularia californica* » (NUTTEL) ; elle a tout d'abord été séparée par STILLMAN [134] ; ses produits de dégradation et sa structure ont été déterminés au début de ce siècle par POWER et LEES [135], TUTIN [136], et SEMMLER [137]. Par oxydation permanganique à froid, elle donne un acide cétonique cyclique, l'acide umbellulonique (II), qui se lactonise facilement en (II bis) ; l'oxydation ultérieure de cette lactone conduit à

un diacide, l'acide umbellularique (III) s'anhydride facilement en (IV) ; SEMMLER [137] a démontré le premier que, comme la thuyone, l'umbellulone possède une structure cyclopropanique, en la transformant par des synthèses successives en acide homothuyadicarboxylique (V), produit de dégradation de la thuyone (VI). Plus tard les acides umbellularique (III) [138] et umbellulonique (II) [139] ont été synthétisés. Récemment GILLAM [140, 141] puis EASTMAN [142 à 147] et leurs collaborateurs ont étudié l'umbellulone, en particulier au point de vue spectral ; les dérivés bromés ont été identifiés, des substances à même système chromophorique ont été préparées, mais l'umbellulone elle-même n'avait jamais été synthétisée.

La méthode qui nous a semblé la plus simple pour parvenir à cette cétone est une réaction de céto-lisation interne du diacétyl-1,2 isopropyl-1 cyclopropane (VIII) ; c'est d'une façon analogue que l'école d'EASTMAN [147] a synthétisé un isomère de l'umbellulone, l'isopropyl-4 méthyl-1 bicyclo(3.1.0)hexène-3 one-2 (VII).

Deux possibilités de passage à (VIII) nous ont semblé intéressantes :

a) une réaction au diméthyl cadmium sur le chlorure de l'acide umbellulonique de synthèse (XII) [139].

b) l'action de la diazoacétone sur l'isopropyl-2 butène-1 one-3 (X), accessible à partir de l'acide  $\alpha$ -isopropyl acrylique (IX)

Nous allons étudier successivement ces deux voies :

Suivant la première méthode, par action du diazométhane sur l'acide  $\alpha$ -isopropyl acrylique, nous avons isolé l'ester correspondant (XI) ; traitant (XI) par la diazoacétone selon la technique de GUHA et MUTHANNA [139], nous avons obtenu une pyrazoline intermédiaire qui, par chauffage, se décompose en umbellulonate de méthyle que nous avons caractérisé par sa DNP ; par saponification, nous avons obtenu un acide umbellulonique qui, alors que GUHA et MUTHANNA décrivent un liquide, cristallise lentement et nous a donné un acide solide  $F = 127^{\circ}$  (XII), accompagné d'une huile très visqueuse ; notre acide solide a été identifié par son spectre IR (bande cétonique intense à  $5,88 \mu$  et épaulement marquant le carboxyle à  $5,83 \mu$ ) ; par contre, le spectre du mélange solide + huile (l'huile seule n'est pas séparable) nous montre nettement une bande lactonique à  $5,61 \mu$  accompagnant les bandes déjà observées pour le solide. Il en résulte que le produit de la saponification du composé d'addition de la diazoacétone sur l'ester  $\alpha$ -isopropyl acrylique n'est pas unique comme l'indiquent GUHA et MUTHANNA, mais un mélange de deux acides cétoniques dont l'un, huileux, est sous forme lactol, et l'autre, solide, sous forme normale et très vraisemblablement trans. Dans un essai

préliminaire, faisant agir sur le chlorure de ce mélange d'acides le diméthyl cadmium, nous avons obtenu un produit qui, traité par la soude dans les conditions d'une réaction de cétolisation [147], ne nous a pas donné de produit neutre mais une substance acide solide se liquéfiant au cours de sa séparation en un composé lactonique ( $\nu > \dot{C} = O$  lactonique =  $5,62 \mu$ ) dont nous n'avons pas poursuivi l'étude.

Cette voie s'étant révélée infructueuse pour atteindre l'umbellulone, nous avons étudié celle qui passe par l'isopropyl-2 butène-1 one-3 (X) ; plusieurs auteurs pensent avoir préparé cette cétone : les uns [150] additionnent le formol sur la méthyl isobutyl cétone (XIII) et déshydratent l'alcool obtenu, mais ne donnent pas de dérivé caractéristique ; leur cétone est identifiée par son produit d'hydrogénation ; d'autres chercheurs [148] pyrolysent la base de MANNICH de la méthyl isobutyl cétone, mais il a été démontré [149] que dans ce cas la condensation se fait sur le groupement méthyle terminal et non sur le méthylène libre ; ces auteurs ont donc obtenu en fait la vinyl isobutyl cétone.

Nous avons personnellement suivi une autre voie pour parvenir à (X) : l'acide  $\alpha$ -isopropyl acrylique (IX) a été traité par le méthyl lithium selon une méthode maintenant classique qui permet de passer d'un acide à la cétone méthylée correspondante [63, 64] ; les références indiquées montrent que cette méthode est douce, car d'une part elle conserve la stéréochimie, et d'autre part elle n'affecte pas les doubles liaisons puisque VAN DORP et ARENS l'utilisent au cours de la synthèse de la vitamine A. La cétone que nous avons ainsi isolée présente une odeur agréable, donne une DNP F =  $114-115^\circ$ , et a été identifiée sur les bases de la spectrographie UV : le maximum d'absorption est situé à  $220 \mu$  ( $\log \epsilon = 3,87$ ), ce qui nous montre une conjugaison entre le carbonyle et la double liaison ; d'après les règles d'EVANS et GILLAM [151] ce maximum doit se situer pour un produit  $\alpha$ -monosubstitué tel que le nôtre à  $219,5 \mu$  ; remarquons que l'éthyl isopropényl cétone absorbe à  $220 \mu$  ( $\log \epsilon = 3,90$ ) et la méthyl isopropényl cétone à  $218 \mu$  ( $\log \epsilon = 3,92$ ) ce qui est dans la zone d'absorption de notre produit ; si la double liaison avait migré, donnant la diméthyl-2,3 pentène-2 one-4 (X bis), le maximum calculé pour la longueur d'onde serait à  $247 \mu$  ; cette forme est donc impossible. D'autre part il a été montré [152] que la DNP d'une cétone  $\alpha$ -méthylénique absorbe à  $369 \mu$ , ce que nous observons :  $\lambda_{\text{max.}}^{\text{alc.}} = 369 \mu$  ( $\log \epsilon = 4,33$ ) ;  $\lambda_{\text{max.}}^{\text{CHCl}_3} = 373 \mu$  ( $\log \epsilon = 4,40$ ). La structure de notre cétone est donc bien établie.

Faisant agir la diazoacétone sur (X), dans les mêmes conditions que sur l'acrylate et l'isopropyl acrylate de méthyle, nous avons

obtenu une pyrazoline qui, par chauffage, s'est décomposée en diacétyl-1,2 isopropyl-1 cyclopropane (VIII) caractérisé d'une part par son spectre UV ( $\lambda_{\text{max.}}^{\text{alc.}} = 240 \text{ m}\mu$  ( $\log \epsilon = 3,18$ ) et  $279 \text{ m}\mu$  ( $\log \epsilon = 2,43$ )), et d'autre part par sa bis DNP F = 239-240°,  $\lambda_{\text{max.}}^{\text{CHCl}_3} = 369 \text{ m}\mu$  ( $\log \epsilon = 4,11$ ).

La dicétone (VIII), traitée par la soude 5 % pendant 1 h, subit une réaction de cétolisation intramoléculaire et nous conduit à une monocétone  $\alpha$ -éthylénique qui peut être (I) ou (I bis) ; nous avons obtenu en fait l'umbellulone synthétique racémique ; étant donnée sa configuration, il ne peut exister pour cette cétone que deux isomères optiques malgré la présence de deux atomes de carbone asymétriques, et le produit naturel est l'un des antipodes optiques.

Nous avons pu comparer notre produit à un échantillon d'umbellulone naturelle qui nous a été obligeamment fourni par M. le Professeur EASTMAN que nous remercions bien vivement ici.

Les spectres UV de notre produit et de la substance naturelle sont identiques : nous observons des maxima à  $220 \text{ m}\mu$  ( $\log \epsilon = 3,81$ ) et  $265 \text{ m}\mu$  ( $\log \epsilon = 3,38$ ), ainsi qu'un point d'inflexion représentant la bande du carbonyle à  $310 \text{ m}\mu$  ( $\log \epsilon = 2,32$ ) (en solution alcool). Le produit naturel présente les mêmes caractéristiques :

Réf. [140] :

$$\lambda_{\text{max.}} = 220 \text{ m}\mu \text{ (} \log \epsilon = 3,70 \text{)} \quad \lambda_{\text{max.}} = 265 \text{ m}\mu \text{ (} \log \epsilon = 3,46 \text{)}$$

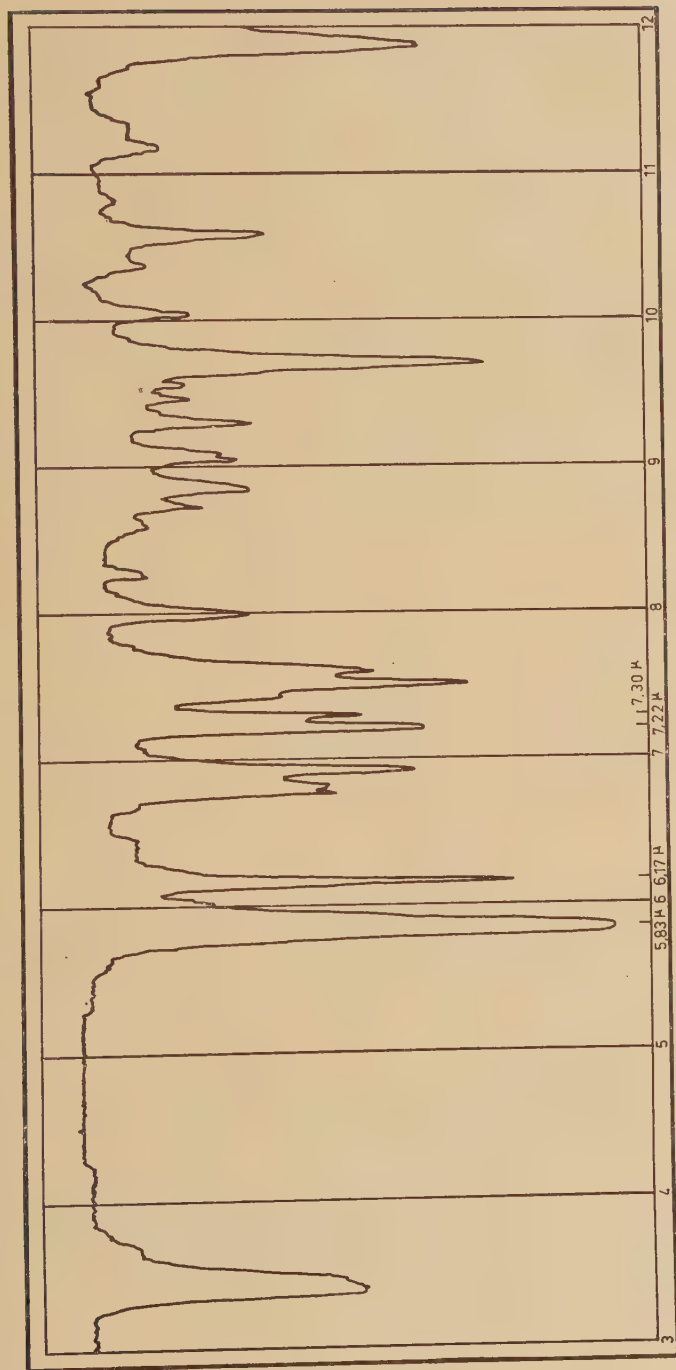
Réf. [142] :

$$\lambda_{\text{max.}} = 220 \text{ m}\mu \text{ (} \log \epsilon = 3,8 \text{)} \quad \lambda_{\text{max.}} = 265 \text{ m}\mu \text{ (} \log \epsilon = 3,5 \text{)}$$

$$\lambda_{\text{infl.}} = 308 \text{ m}\mu \text{ (} \log \epsilon = 2,3 \text{)}$$

Les spectres IR sont identiques pour le produit naturel et la substance synthétique : nous observons en solution chloroformique la bande du carbonyle à  $5,92 \mu$ , celle de la double liaison à  $6,20 \mu$  et le doublet dû au groupement gem diméthyl à  $7,23$ - $7,32 \mu$  ; dans le même solvant EASTMAN [143] observe des absorptions à  $5,90$  et  $6,19 \mu$ . En prenant le spectre en solution dans le tétrachlorure de carbone, nous observons un léger décalage des sommets :  $5,83 \mu$ ,  $6,17 \mu$  et  $7,21$ - $7,30 \mu$ .

Notre cétone donne une DNP F = 141-142°, alors que celle du produit naturel fond à 134-135° [141] ; mais il est bien connu que le dérivé d'un produit racémique est différent de celui du produit correspondant actif sur la lumière polarisée ; c'est le cas par exemple de la pulégone : la DNP du racémique fond à 148° et celle du produit actif à 142° [153] ; la menthénone-4 active que nous avons obtenue au début de ce travail a une semi-carbazone F = 182°, alors que celle du racémique fond à 142° [154].

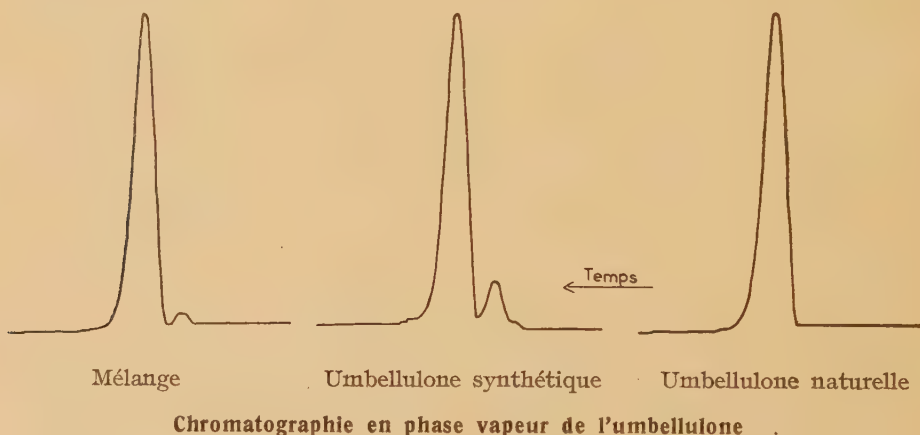


**Spectre IR de l'umbellulone**

(Solvant CCl<sub>4</sub>)

Les spectres UV des DNP de notre produit et de l'umbellulone naturelle sont identiques :  $\lambda_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3} = 393 \text{ m}\mu$  ( $\log \epsilon = 4,47$  pour le produit naturel, et 4,48 pour notre produit) ; la littérature [141] indique :  $\lambda_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3} = 388 \text{ m}\mu$  ( $\log \epsilon = 4,47$ ).

Tout ceci nous prouve que nous avons exactement les mêmes fonctions et le même système chromophorique dans notre produit et dans l'umbellulone naturelle ; cependant, ceci n'exclut pas la forme isomère (I bis) possible du fait du mode de synthèse ; remarquons que l'isoumbellulone d'EASTMAN et SMITH (VII) [147] présente les mêmes caractéristiques spectrales. Pour lever cette indétermination, nous avons soumis notre produit, l'umbellulone naturelle, et un mélange des deux à une chromatographie en phase vapeur, ce qui nous montre des sommets situés rigoureusement au même emplacement dans les trois cas ; de plus, notre umbellulone synthétique montre une légère bande due vraisemblablement à la présence d'un peu d'isomère (I bis) (environ 14 % d'après la surface relative des bandes).



### III. — Etude spectrale de l'umbellulone.

Le spectre UV de l'umbellulone fait intervenir la notion de conjugaison entre carbonyle, noyau cyclopropanique et double liaison ; il est parfaitement connu, et c'est l'une des principales applications de la spectrographie UV [151], que lorsqu'un carbonyle est conjugué avec une double liaison éthylénique, le maximum d'absorption cor-

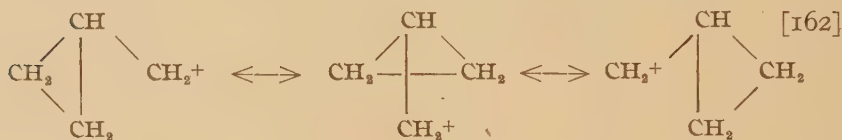
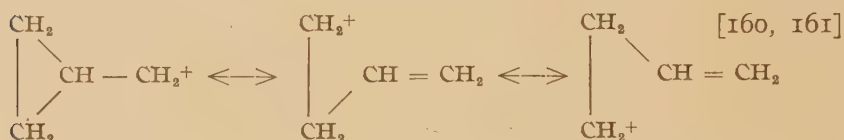
respondant à une transition  $N \rightarrow V$  (bande K) est déplacé vers les grandes longueurs d'onde ; cet effet se retrouve dans les dérivés des fonctions carbonylées, semi-carbazones et DNP. Lorsqu'on passe à un produit carbonylé  $\alpha$ -cyclopropanique, on observe un effet bathochrome moins important, mais cependant bien marqué, et il en est de même pour les DNP et les semi-carbazones correspondantes [155, 156, 157] : une cétone  $\alpha$ -cyclopropanique absorbe à une longueur d'onde « intermédiaire » entre celle d'une cétone saturée et celle d'une cétone  $\alpha$ -éthylénique. Parallèlement si, au lieu d'un carbonyle, on considère comme chromophore un noyau phényle par exemple, on aura pour le phényl cyclopropane un maximum d'absorption compris entre ceux de l'isopropyl benzène et du styrène [155, 158] :

|                                                                                                 | $\lambda_{\text{alc. max.}}$ | $\epsilon$    | $\log \epsilon$ | Réf.          |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|---------------|-----------------|---------------|
| $\text{C}_6\text{H}_5\text{—CH}_2\text{—CH}_3$ .....                                            | 206<br>259                   | 32.000<br>170 | 4,51<br>2,23    | 155           |
| $\text{C}_6\text{H}_5\text{—C}_3\text{H}_5$ (phényl cyclopropane) .....                         | 220<br>274                   | 8.400<br>280  | 3,92<br>2,45    | »             |
| $\text{C}_6\text{H}_5\text{—CH=CH}_2$ .....                                                     | 245,5<br>290,4               | 16.000<br>550 | 4,20<br>2,74    | »             |
| $\text{C}_6\text{H}_5\text{—CH=CH—CH=CH}_2$                                                     | 280                          | 28.300        | 4,45            | 165, 166, 167 |
| $\text{C}_6\text{H}_5\text{—C}_3\text{H}_4\text{—C}_3\text{H}_5$ (phényl-2 bicyclopropyl) ..... | 222                          |               |                 | 164           |

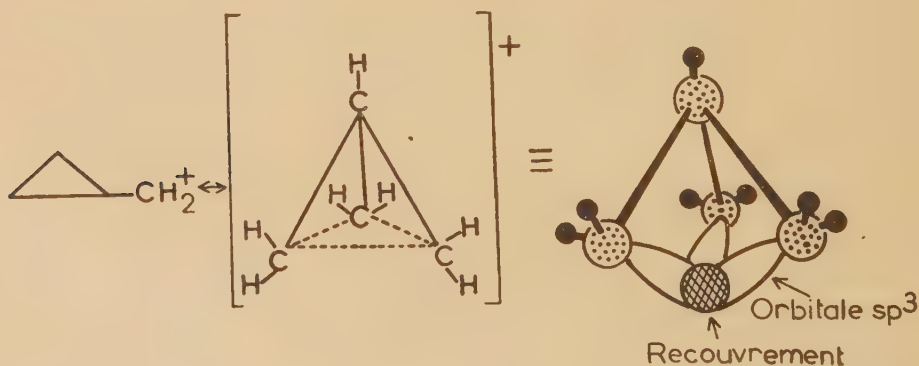
Dans le même ordre d'idée, KLÖTZ [159] a montré en série stéroïdique que le *i*.cholestadiène, possédant un système conjugué cyclopropane—double liaison, absorbe à une longueur d'onde plus importante que le produit simplement oléfinique.

Tous ces effets bathochromes dus au noyau cyclopropanique sont interprétés sur la base d'une hyperconjugaison mettant en jeu des formes limites de résonance polaires, qui sont d'ailleurs relativement moins probables que les formes correspondantes dues à des doubles liaisons éthyléniques : en effet, les atomes impliqués n'étant pas coplanaires, l'une des conditions essentielles de résonance n'est pas remplie lorsqu'un noyau cyclopropanique est conjugué avec un chromophore quelconque : ceci explique que l'intensité d'absorption soit diminuée lorsque dans un système chromophorique un groupement éthylénique est remplacé par un noyau à trois éléments. Les formes

polaires de résonance ont été d'abord interprétées en supposant une ouverture du noyau cyclopropanique ; le carbonium en cause, l'ion cyclopropyl méthyle, a d'abord été écrit :



Il nous faut citer ici, à propos des formes de résonance du noyau cyclopropanique, les brillantes recherches de ROBERTS et MAZUR [163] qui ont démontré, en employant du carbone marqué, que dans un carbonium cyclopropyl méthyl, que l'on écrit généralement  $\text{C}_3\text{H}_5 - \text{CH}_2^+$ , en séparant le méthylène extracyclique porteur de la charge positive, les trois groupements  $-\text{CH}_2-$  de cet ion positif sont en fait rigoureusement analogues et réagissent de façon absolument identique au cours de la réaction ultérieure ; ces auteurs ont donné une nouvelle forme spatiale à ce carbonium, et l'interprètent sur la base de la théorie des orbitales moléculaires :

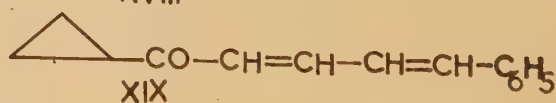
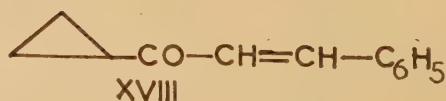
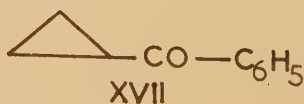
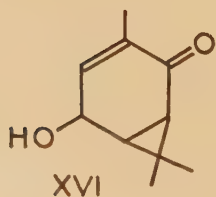
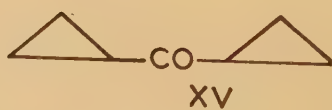
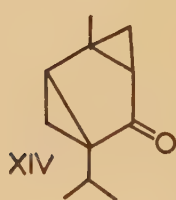
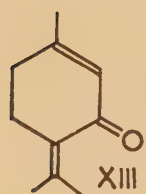
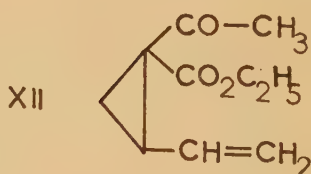
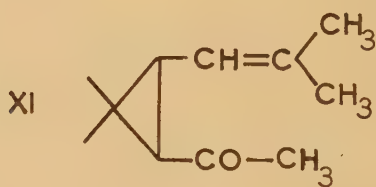
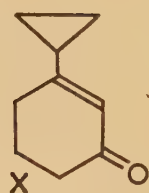
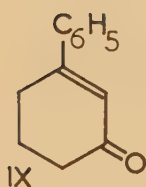
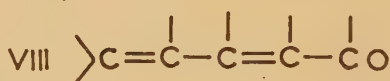
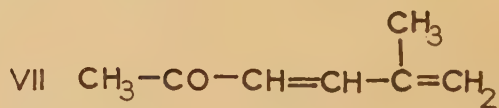
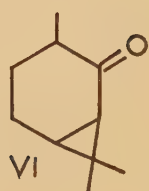
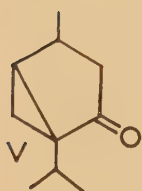
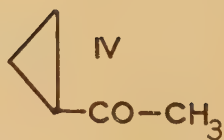
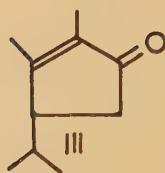
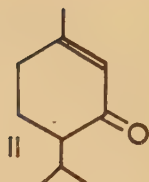
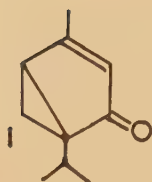


Le noyau cyclopropanique se rapprochant d'une double liaison en tant qu'auxochrome, divers auteurs ont recherché s'il était capable de **transmettre** une conjugaison, c'est-à-dire de se comporter comme un chaînon éthylénique dans un système comprenant un chromophore et deux doubles liaisons conjuguées : il apparaît que le phényl-2 bicyclop propyl absorbe approximativement comme le phényl cyclopropane [164], alors que le phényl-1 butadiène-1,3 présente un effet bathochrome marqué par rapport au styrène [165, 166, 167].

La semi-carbazone de l'acétyl-1 diméthyl-2,2 (méthyl-2 propényl-1)-3 cyclopropane [145] (XI, formules du tableau K, p. 60) où l'on a le système conjugué linéaire carbonyle—noyau cyclopropanique—double liaison absorbe à peu près à la même longueur d'onde que la semi-carbazone de la carone ou de la dihydro umbellulone, alors qu'une cétone diénique (VIII) montrerait un effet bathochrome extrêmement important : ceci prouve que la liaison  $>C = N$  — de la semi-carbazone est conjuguée normalement avec le noyau à trois éléments, mais que la double liaison, quoique dans une position favorable, n'entre pas dans ce système chromophorique ; KIERS-TEAD et coll. [168] ont étudié le vinyl-2 acétyl-1 cyclopropane carboxylate d'éthyle (XII), mais le manque de produits de référence voisins, disubstitués par des groupements attracteurs d'électrons sur le même atome de carbone cyclopropanique, ne permet pas de faire des comparaisons utiles.

EASTMAN [143] a préparé, en partant de l'umbellulone, une cétone tricyclique (XIV) ayant deux noyaux cyclopropaniques conjugués avec le carbonyle : le spectre est très voisin de celui de la  $\beta$ -dihydro umbellulone, et ne fait pas apparaître de conjugaison englobant les deux noyaux à trois éléments.

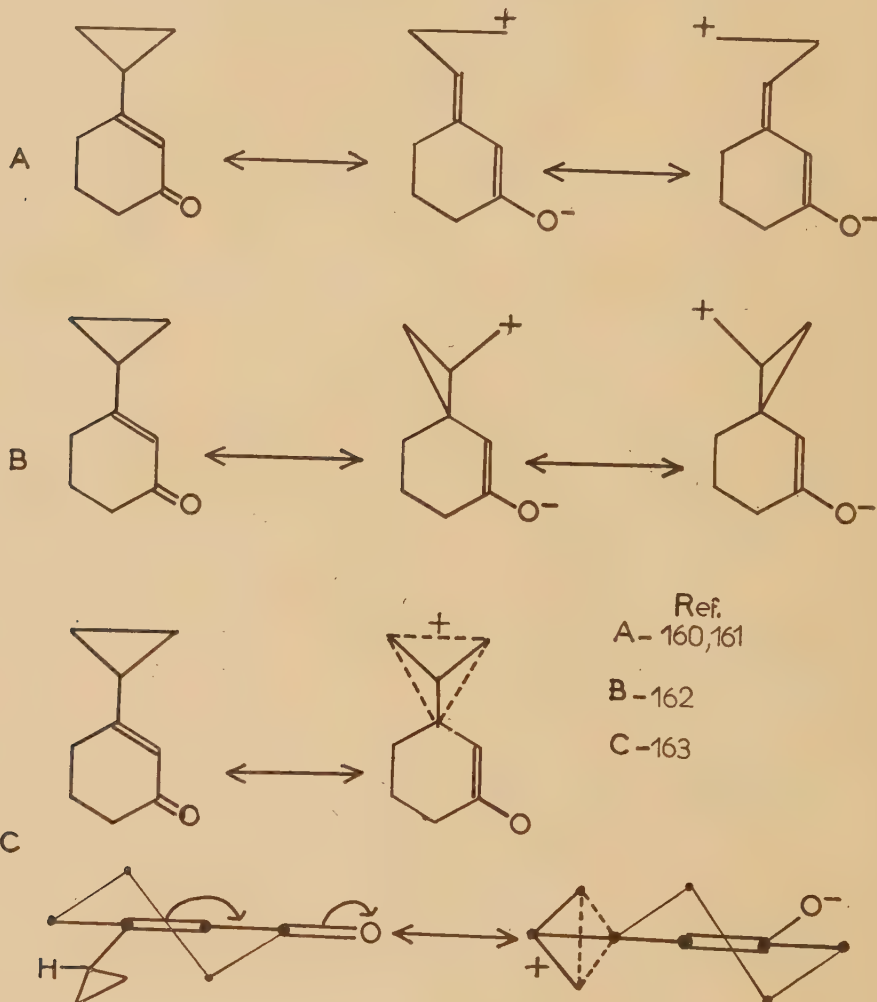
Pour compléter ces observations, nous avons préparé un produit où l'on retrouve l'une des chaînes qui pourrait intervenir dans le spectre de l'umbellulone : c'est le système chromophorique linéaire carbonyle—double liaison—cyclopropane, dont nous n'avons pas trouvé d'exemple dans la littérature : nous avons synthétisé dans ce but la cyclopropyl-3 cyclohexène-2 one-1 (X) par réaction de ROBINSON-MANNICH, selon la technique de DOWNES et coll. [169], entre l'acétyl acétate d'éthyle sodé et l'iodométhylate de la base de MANNICH de l'acétyl cyclopropane [164, 181] ; le spectre UV, avec une bande intense à  $248\text{ m}\mu$  ( $\log \epsilon = 4,28$ ) et un très léger point d'inflexion à  $315\text{ m}\mu$ , montre une absorption intermédiaire entre celle d'une cétone  $\alpha$ -éthylénique et celle d'une cétone  $\alpha\gamma$ -diéthylénique (voir le tableau p. 61) ; la DNP absorbe à  $395\text{-}396\text{ m}\mu$  ( $\log \epsilon = 4,49$ ), ce qui est supérieur à ce que l'on observe généralement pour une DNP de cétone  $\alpha$ -éthylénique ; le spectre IR montre lui aussi un déplacement vers les grandes longueurs d'onde des bandes du carbonyle



**SPECTRES DE CÉTONES SE RAPPROCHANT DE L'UMBELLULONE**

|                                                                                                | Produit                |                      | Semi-carb.             |                | D N P                               |                | Réf.           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|----------------------|------------------------|----------------|-------------------------------------|----------------|----------------|
|                                                                                                | $\lambda$ alc.<br>max. | log $\epsilon$       | $\lambda$ alc.<br>max. | log $\epsilon$ | $\lambda$ CHCl <sub>3</sub><br>max. | log $\epsilon$ |                |
| I — Umbellulone                                                                                | 220<br>265<br>310      | 3,81<br>3,38<br>2,32 | 286                    | 4,15           | 393                                 | 4,48           | 140,143<br>182 |
| II — Pipéritone                                                                                | 235,5<br>324           | 4,25<br>1,6          | 266                    | 4,28           | 385                                 | 4,46           | 140,180        |
| III — Isothuyone                                                                               | 237,5<br>310           | 4,08<br>1,90         | 267                    | 4,39           |                                     |                | 174            |
| IV — Ethylone cyclopropane                                                                     | 271                    | 1,37                 |                        |                | 371                                 | 4,36           | 156,157        |
| V — Dihydroumbellulone                                                                         | 210<br>280             | 3,39<br>1,54         | 235                    | 4,1            |                                     |                | 144            |
| VI — Carone (solution étherée)                                                                 | < 220<br>288           | > 3,43<br>1,53       | 235,5                  | 4,13           |                                     |                | 140            |
| VII — Acétyl-1 méthyl-3<br>butadiène-1,3                                                       | 271                    | 4,35                 |                        |                |                                     |                | 171            |
| VIII — Cétone butadiénique<br>(calculé)                                                        |                        |                      | 300                    |                |                                     |                | 145            |
| IX — Phényl-3 cyclohexène-2<br>one-1                                                           | 221<br>283             | 4,0<br>4,29          |                        |                |                                     |                | 170            |
| X — Cyclopropyl-3<br>cyclohexène-2 one-1                                                       | 248                    | 4,28                 |                        |                | 395                                 | 4,49           | 181            |
| XI — Acétyl-1 diméthyl-2,2<br>(méthyl-2 propényl-1)-3<br>cyclopropane                          | 210<br>235<br>280      |                      | 237                    | 4,13           |                                     |                | 145            |
| XII — Vinyl-2 acétyl-1<br>cyclopropane<br>carboxylate d'éthyle                                 | 251<br>257<br>264      | 3,06<br>»<br>»       |                        |                |                                     |                | 168            |
| XIII — Pipériténone                                                                            | 243<br>279<br>353      | 3,90<br>3,85<br>2,08 |                        |                |                                     |                | 183            |
| XIV — Méthyl-1 isopropyl-4<br>tricyclo(4.1.0 <sup>1,6</sup> -0 <sup>2,4</sup> )<br>heptanone-5 | 214<br>275             | 3,48<br>1,79         |                        |                |                                     |                | 143            |
| XV — Dicyclopropyl cétone                                                                      | < 208<br>266           | > 3,1<br>1,55        |                        |                |                                     |                | 184            |
| XVI — Triméthyl-3,7,7 bicyclo<br>(4.1.0) heptène-3 ol-5 one-2                                  | 229                    | 4,06                 |                        |                |                                     |                | 172            |
| XVII — Phényl cyclopropyl<br>cétone                                                            | 244                    | 4,15                 |                        |                |                                     |                | 173            |
| XVIII — Styryl cyclopropyl<br>cétone                                                           | 291                    | 4,38                 |                        |                |                                     |                | 173            |
| XIX — Phényl-1 cyclopropyl-5<br>pentadiène-1,3 one-5                                           | 323                    | 4,47                 |                        |                |                                     |                | 173            |

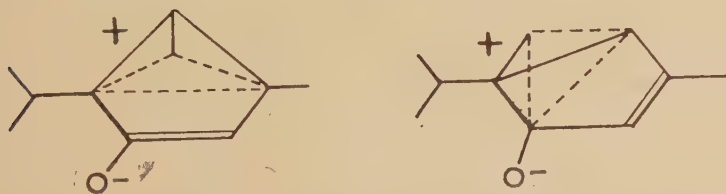
et de la double liaison, situées respectivement à 6,03 et 6,19  $\mu$  ; les formes de résonance de cette cétone peuvent s'écrire, d'après ce que nous avons vu plus haut :



Ayant étudié les divers systèmes chromophoriques linéaires pouvant intervenir dans le spectre de l'umbellulone, il nous faut connaître également le maximum d'absorption correspondant au système croisé noyau cyclopropanique — carbonyle — double liaison : la vinyl cyclopropyl cétone n'est pas connue : la pyrolyse de la base de MANNICH de l'éthylone cyclopropane, qui pourrait y conduire, ne donne en fait que des polymères [164] ; nous n'avons trouvé qu'un seul composé de ce type dans la littérature, la triméthyl-3, 7, 7 bicy-

clo(4.1.0)heptène-3 ol-5 one-2, (XVI), que COREY et BURKE [172] ont préparée par oxydation sélénieuse de l'eucarvone ; on peut citer à côté les phényl, styryl et phényl-4 butadiényl-1,3 cyclopropyl cétones (XVII, XVIII, XIX), étudiées par MARIELLA et RAUBE [173] qui, comparant ces cétones aux isomères où le radical cyclopropyl est remplacé par un reste *n*.propyl, mettent en évidence un léger effet bathochrome et hyperchrome en faveur des premières ; comme on peut s'y attendre l'accumulation des doubles liaisons augmente considérablement la conjugaison, donc la longueur d'onde du maximum d'absorption.

On peut conclure de cette étude que l'emplacement du maximum d'absorption de l'umbellulone fait intervenir des systèmes de conjugaison complexes, puisqu'il ne se rapproche pas des chaînes linéaires carbonyle—double liaison—cyclopropane et carbonyle—cyclopropane double liaison, ni du système croisé cyclopropane—carbonyle—double liaison ; NAVES [175] interprète ce spectre comme la somme de deux conjugaisons simples, l'une du carbonyle avec le noyau cyclopropanique (à 220  $m\mu$ ), l'autre du carbonyle avec la double liaison (à 265  $m\mu$ ) ; cet auteur fait un rapprochement avec ce qu'il observe dans la pipériténone (XIII), où les deux doubles liaisons conjuguées avec le carbonyle, substituées de façon différente, provoquent un dédoublement de la bande K ; mais la bande à 265  $m\mu$  de l'umbellulone est située beaucoup plus haut que ne le voudrait la théorie (235,5  $m\mu$  dans l'isothuyone III) ; il nous faut remarquer que le carbonyle, dans cette cétone, est fixé sur un noyau pentagonal et qu'on doit s'attendre de ce fait à un effet hypsochrome, comme l'ont mis en évidence GILLAM et WEST dans le cas de l'isothuyone [174], mais ce n'est pas un argument suffisant ; nous pensons d'autre part que la présence du groupement isopropyle angulaire « bloque » l'angle du dièdre formé par les deux plans de la molécule (les plans des deux noyaux à trois et cinq éléments), et empêche ou gêne fortement ainsi une coplanéité nécessaire à une résonance importante. EASTMAN [143] appliquant à l'umbellulone la forme donnée par ROBERTS et MAZUR au carbonium cyclopropyl méthyle, écrit ainsi la forme polaire de cette cétone :



Mais le problème du spectre UV de l'umbellulone n'est pas encore résolu, et il faudra voir, au cours d'études systématiques, l'influence des substituants et de la forme du cycle, et observer d'autres modèles aliphatiques analogues.

**Acide  $\alpha$ -isopropyl acrylique (II) :**

$$E_{20} = 105-107^\circ$$

*Remarque :* pour préparer de grosses quantités de ce produit, nous avons préféré utiliser du bromure d'isopropyle, plus abordable ; dans ce cas, il convient de chauffer sous reflux pendant 24 h pour avoir une réaction complète.

L'éther chlorométhylrique est préparé [176] par action de l'acide chlorhydrique gazeux sec sur un mélange de formol et de méthanol.

$$E_{20} = 125-135^\circ$$

**Acide  $\alpha$ -isopropyl acrylique (II)** cf. [116] : faire refluer pendant 36 h un mélange de 20 g de méthoxyméthyl isopropyl malonate d'éthyle, 100 g de  $\text{ClH}$  concentré, 25 g d'acide acétique et 50 g d'eau ; refroidir le mélange et l'extraire à l'éther ; laver à l'eau et sécher la phase étherée sur  $\text{SO}_4\text{Na}_2$ . Chasser le solvant et distiller ; bien séparer la tête qui contient de l'acide acétique.

$$E_{20} = 95-100^\circ$$

Spectre IR :  $\nu \text{C} = \text{O}$  : 5,84  $\mu$        $\nu \text{C} = \text{C}$  : 6,12  $\mu$

Ester *p*.phényl phénacylique : F=78° (alcool) Littérature [114] F=76-77°

|                             |           |       |   |      |
|-----------------------------|-----------|-------|---|------|
| Analyse : $C_{20}H_{20}O_8$ | Calc. % C | 77,92 | H | 6,49 |
|                             | Tr.       | 78,25 |   | 6,54 |

**Isopropyl acétyl acétate d'éthyle (VIII)** : on peut utiliser le même mode opératoire que pour la préparation de l'isopropyl malonate d'éthyle.

Nous avons également effectué la condensation de l'alcool isopropylique avec l'acétyl acétate d'éthyle en présence de trifluorure de bore selon [119]. Cette méthode, malgré diverses tentatives, n'a pu être appliquée à la synthèse de l'isopropyl malonate d'éthyle (VI).

$$E_{20} = 96-98^{\circ}$$

DNP F = 63-64° (éther de pétrole/alcool)

Analyse :  $C_{15}H_{20}O_6N_4$  Calc. % N 15,90  
Tr. 15,89

**Méthoxyméthyl acétyl acétate d'éthyle (VIII bis)** : Faire la condensation de l'éther chlorométhylrique avec l'acétyl acétate d'éthyle sodé par le sodium en poudre selon la technique indiquée pour la préparation du méthoxyméthyl isopropyl malonate d'éthyle (VII).

$$E_{20} = 115-120 \quad Rt = 43 \%$$

Spectre UV :  $\lambda_{\max}^{alc.} = 237 \text{ m}\mu$  ( $\log \varepsilon = 3,89$ )

**Méthoxyméthyl isopropyl acétyl acétate d'éthyle (IX)** : utiliser le même mode opératoire que pour la préparation de (VII) :

$E_{20} = 132^{\circ}$  Rt = 85 % Analyse  $C_{11}H_{20}O_4$  Calc. % C 61,11 H 9,26  
Tr. 61,10 8,96

La DNP est celle du formol F = 159-160°

Spectre UV : pas de sommet entre 220 et 250  $\text{m}\mu$ .

**Hydrolyse chlorhydrique de (IX) :**

1°) Faire refluer 2 h 1/2 un mélange de 10,8 g de (IX) et 20 ml de ClH 50% refroidir la mélange et l'extraire à l'éther ; laver la phase étherée à la soude 10 % puis à l'eau ; sécher ensuite sur  $SO_4Na_2$  ; chasser le solvant et distiller :

a) méthyl isobutyl cétone (X)  $E_{20} = 50-55^{\circ}$  Rt = 1,3 g  
DNP F = 93-94° Analyse  $C_{12}H_{16}O_4N_4$  Calc. % N 20,00  
Tr. 20,06

La littérature [177] indique pour cette DNP F = 95°.

b) isopropyl acétyl acétate d'éthyle :  $E_{20} = 100^{\circ}$  Rt = 5 g  
DNP F = 63-64° F mél. (VIII) = 63°

2°) Laisser en contact 24 h à température ambiante un mélange de 5 g de (IX), 3 ml de ClH concentré et 100 ml d'alcool 95°. Chasser l'alcool sous pression réduite ; reprendre le mélange par de l'éther et laver la phase étherée à l'eau ; chasser le solvant et distiller le résidu :

$E_{20} = 100^{\circ}$  Rt = 3 g DNP F = 63-64° F mél. (VIII) = 63°

**Carbéthoxy-2 cyclohexanone (XIII)** [124] : la cyclohexanone est traitée par l'oxalate d'éthyle en présence d'éthylate de sodium ; le produit obtenu est décarbonylé par chauffage, extrait et distillé.

**Carbéthoxy-2 cyclopentanone (XVIII)** [178] : L'adipate d'éthyle est cyclisé en présence de sodium pulvérulent, selon une réaction de DIECKMANN.

**Hydroxyméthyl-2 carbéthoxy-2 cyclohexanone (XIV)** [126] : La carbéthoxy-2 cyclohexanone (85 g) est traitée par le formol 35 % (50 g) en présence de chaux (1 g) et d'eau (5 g) à une température comprise entre 0 et 5° ; agiter 3/4 h ; acidifier le mélange et l'extraire à l'éther ; laver la phase étherée avec une solution saturée de sulfate d'ammonium ; sécher sur  $\text{SO}_4\text{Na}_2$  ; chasser le solvant.

Préparation de l'acétate correspondant : l'estérification est faite par le chlorure d'acétyle, en solution dans la pyridine, à froid ; laisser reposer 12 h, puis neutraliser par de l'acide sulfurique 50 % à froid ; extraire à l'éther et laver avec  $\text{SO}_4\text{H}_2$  dilué puis à l'eau ; sécher sur  $\text{SO}_4\text{Na}_2$ , chasser le solvant et distiller :

$E_{20} = 170-173^\circ$  Rt = 70 % (à partir de XIII)

Semi-carbazone F = 148-150° (alcool)

DNP F = 105-106° (alcool). Analyse  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_8\text{N}_4$  Calc. % N 13,27  
Tr. 13,05

**Hydroxyméthyl-2 carbéthoxy-2 cyclopentanone (XIX)** [127]

Utiliser la même mode opératoire que ci-dessus. Préparer l'acétate :

$E_{20} = 163-165^\circ$  DNP F = 60-61° (éther de pétrole/alcool)

Analyse  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_8\text{N}_4$  Calc. % N 13,72  
Tr. 13,49

**Acide méthylène pimélique (XV)** [126, 128] :

(XIV) est traité par quatre molécules de soude 40 % ; on observe un échauffement ; laisser en contact 1/2 h ; acidifier la solution et essorer le précipité.

F = 84-85° (benzène) Littérature : F = 85° [126], 77-79° [130], 88°5-89°5 [129]

Analyse :  $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_4$  Calc. % C 55,81 H 6,92  
Tr. 56,20 7,12

Spectre UV : pas de sommet de 215 à 255 m $\mu$ .

**Acide méthylène adipique (XX)** [127, 128] : (XIX) est traité par 4 molécules de soude hydroalcoolique 10 % ; faire refluer 2 h, puis chasser l'alcool sous pression réduite ; acidifier par ClH 50 % et extraire à l'éther ; sécher la phase organique sur  $\text{SO}_4\text{Na}_2$ , et chasser le solvant ; le résidu cristallise ; recristalliser dans le benzène.

F = 121-122° Littérature : F = 121°5 [127], 127-128°5 [129], 128° [128]

Analyse :  $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_4$  Calc. % C 53,16 H 6,33  
Tr. 53,45 6,48

**Estérification des deux acides précédents** [126, 127] : Chauffer l'acide (0,1 molécule) en présence de 0,6 molécule d'alcool éthylique, 25 g de benzène et 5 g d'acide sulfurique pur pendant 5 h sous reflux ; décanter la couche benzénique et extraire le résidu au benzène ; laver la phase organique à l'eau, avec une solution de  $\text{CO}_3\text{NaH}$ , puis à l'eau ; sécher sur  $\text{SO}_4\text{Na}_2$ , chasser le solvant et distiller :

Ester méthylène pimélique  $E_{20} = 151^\circ$  Rt = 60 %

Ester méthylène adipique  $E_{20} = 140^\circ$  Rt = 60 %

**Cyclisation de DIECKMANN des esters méthylène pimélique et adipique** [126] : pulvériser 0,1 atome de sodium dans du toluène anhydre ; ajouter à une température d'environ 60° 0,1 molécule de diester ; chauffer jusqu'à épaississement de la solution et disparition du sodium ; ajouter un peu de toluène anhydre si nécessaire ; faire refluer 1 h en agitant ; refroidir le mélange réactionnel et le décomposer par  $\text{ClH}$  10 % ; extraire à l'éther et laver la phase organique avec une solution bicarbonatée puis à l'eau ; sécher la phase organique sur sulfate de soude, chasser le solvant et distiller :

a) Carbéthoxy-6 méthyl-2 cyclohexène-2 one-1 (XVI) :

$E_{20} = 125-128^\circ$        $R_t = 50 \%$

b) Carbéthoxy-5 méthyl-2 cyclopentène-2 one-1 (XXI) :

$E_{20} = 110-115^\circ$        $R_t = 35 \%$

**Hydrolyse des carbéthoxycétones** (XVI) et (XXI) : passage à (XVII) et (XXII) : Faire refluer pendant 2 h un mélange de 2 g d'ester cétonique et 5 ml d'acide chlorhydrique 50 % ; extraire le mélange réactionnel à l'éther et laver à l'eau ; sécher la phase organique sur  $\text{SO}_4\text{Na}_2$  puis chasser le solvant ; distiller le résidu :

Méthyl-2 cyclohexène-2 one-1 (XVII) :  $E_{20} = 120^\circ$

DNP F = 198-200°      F mél. = 198°

Méthyl-2 cyclopentène-2 one-1 (XXII) :  $E_{20} = 95-100^\circ$

DNP F = 208-209°      F mél. = 208°

**O. Carbéthoxy éthers du carbéthoxy-2 cyclopentène-1 ol-1 et du carbéthoxy-2 cyclohexène-1 ol-1** (XXVII, XXVI) [132, 133, 179] : Traiter 0,1 atome de sodium pulvérisé au sein de 100 ml de toluène anhydre par 0,1 molécule de carbéthoxy cyclohexanone ou cyclopentanone (XIII ou XVIII) ; chauffer au bain-marie en agitant pendant 2 h 1/2, jusqu'à disparition du sodium ; ajouter goutte à goutte 0,11 molécule de chlorocarbonate d'éthyle. Chauffer sous reflux 12 h en agitant ; refroidir le mélange et le décomposer par de l'acide chlorhydrique dilué ; extraire à l'éther ; laver ensuite la phase organique à l'eau puis la sécher sur  $\text{SO}_4\text{Na}_2$  sec ; chasser les solvants et distiller sous vide :

O. Carbéthoxy éther du carbéthoxy-2 cyclohexène-1 ol-1 (XXVI bis) :

$E_{0,5} = 128-130^\circ$

Spectre UV :  $\lambda_{\text{max}}^{\text{alc.}} = 223-224 \text{ m}\mu$

O. Carbéthoxy éther du carbéthoxy-2 cyclopentène-1 ol-1 (XXVII bis) :

$E_{0,5} = 116-117^\circ$

Spectre UV :  $\lambda_{\text{max}}^{\text{alc.}} = 229 \text{ m}\mu$

Ces deux produits ne donnent pas de DNP.

**Isopropyl acrylate de méthyle** (XI) : Préparer une solution éthérée de diazométhane (voir la deuxième partie).

A 1/2 molécule d'acide isopropyl acrylique dilué dans son volume d'éther, ajouter lentement en agitant et refroidissant 1/2 molécule de solution éthérée de diazométhane ; laisser 12 h en contact ; laver avec une solution de soude 5 % puis à l'eau ; sécher la phase éthérée sur  $\text{SO}_4\text{Na}_2$ , puis chasser le solvant et distiller :

$E_{780} = 126-128^\circ$

**Umbellulonate de méthyle** (XII, R = CH<sub>3</sub>) [139] : Mettre dans un petit ballon 16 g d'isopropyl acrylate de méthyle ; agiter et chauffer au bain-marie à 60° ; ajouter goutte à goutte en 1 h environ 12 g de diazoacétone ; continuer à agiter à 60° pendant 1 h après la fin de l'addition. Transvaser dans un ballon de Claisen et distiller sous pression réduite l'ester n'ayant pas réagi ; repasser sous la pression atmosphérique et chauffer le résidu à 180° jusqu'à fin de dégagement d'azote ; laisser refroidir et distiller sous pression réduite :

E<sub>18</sub> = 110-115° Rt = 45° % (75 % par rapport à l'ester ayant réagi)  
 DNP F = 145° Analyse C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>O<sub>6</sub>N<sub>4</sub> Calc. % N 15,38  
 Tr. 15,70

**Acide umbellulonique** (XII, R=H) [139] : traiter 0,1 molécule d'ester par 0,2 molécule de soude 10 % ; ajouter un peu d'alcool pour homogénéiser ; faire refluer 1 h 1/2 ; chasser l'alcool sous pression réduite ; laver la solution à l'éther pour extraire les produits neutres éventuels ; acidifier à froid la solution aqueuse par ClH 10 % ; extraire l'acide à l'éther et sécher la phase organique sur SO<sub>4</sub>Na<sub>2</sub> ; chasser le solvant et distiller :

E<sub>0,1</sub> = 120° Rt = 80 % Un produit cristallise lentement dans le distillat  
 F = 127° Analyse : C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub> Calc. % C 63,53 H 8,24  
 Tr. 63,87 8,52

Spectre IR (solvant CCl<sub>4</sub>) : ν C = O : 5,89 μ 5,84 μ (épaulement)

Spectre IR du mélange solide+huile : ν C = O lactonique : 5,61 μ  
 ν C = O : 5,84 - 5,88 μ

**Addition du diméthyl cadmium sur le chlorure de l'acide umbellulonique** : faire le chlorure d'acide selon la technique usuelle sur l'acide brut ci-dessus ; le diluer dans du benzène et l'ajouter à une solution benzénique de diméthyl cadmium (voir la 2<sup>e</sup> partie). Le produit obtenu est traité par la soude 5 % à chaud pendant 1 h ; extraire à l'éther les produits neutres ; acidifier ensuite les eaux ; on observe la formation d'un précipité qui se liquéfie ; extraire à l'éther ; sécher séparément chaque éther ; chasser les solvants : l'éther neutre ne contient rien.

L'éther acide donne un produit E<sub>16</sub> = 118-122°, liquide à la température ambiante, et dont le spectre IR montre une bande lactone à 5,62 μ.

**Isopropyl-2 butène-1 one-3** (X) [63] : Dans un ballon à quatre tubulures rodées comprenant agitateur, ampoule à brome, réfrigérant, et tube d'arrivée d'azote séché sur acide sulfurique, on met 150 ml d'éther anhydre ; filer dans ce ballon 1,4 g de lithium, en évitant au maximum le contact de l'air sur le métal ; remonter l'appareil et faire passer un lent courant d'azote ; agiter et ajouter quelques gouttes d'une solution de 14,2 g d'iodure de méthyle dans 150 ml d'éther anhydre ; lorsque la réaction a démarré, ce qui se remarque par la formation d'un trouble blanchâtre, refroidir extérieurement par de la saumure entre -5 et -10°, et continuer lentement l'addition d'iodure de méthyle : cela demande 2 à 3 h ; il ne doit rester à la fin de l'addition que quelques brins de lithium.

Doser le méthyl lithium formé : faire rapidement une prise de 2 ml de solution et l'hydrolyser par 10 ml d'eau distillée ; la lithine formée est dosée par ClH N/10 en présence de phénol phtaléine ; calculer la quantité de méthyl lithium contenue dans le ballon : le rendement est habituellement de 95 à 100 % ; calculer la quantité d'acide isopropyl acrylique à ajouter, en comptant deux molécules de méthyl lithium pour une d'acide.

Ajouter en refroidissant et agitant la quantité calculée d'acide (11,4 g), diluée dans 150 ml d'éther anhydre, en 1 h 1/2. Agiter 4 h à température ambiante. Démonter l'appareil et filtrer le contenu du ballon sur un peu de glace additionnée d'acide chlorhydrique (la filtration sur coton sépare les brins de lithium qui peuvent subsister : les détruire à l'alcool). Séparer la phase étherée et saturer la phase aqueuse de chlorure de sodium ; extraire largement à l'éther. Sécher la phase organique sur  $\text{SO}_4\text{Na}_2$ , puis chasser le solvant et distiller le résidu :

$$E_{100} = 70-80^\circ \quad E_{780} = 128-130^\circ \quad \text{Rt} = 50 \% \quad (6 \text{ g})$$

$$\text{Spectre UV} : \lambda_{\text{max.}}^{\text{alc.}} = 220 \text{ m}\mu \quad (\log \epsilon = 3,87)$$

$$\text{DNP F} = 114-115^\circ \quad \text{Analyse } \text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{N}_4 \quad \begin{array}{l} \text{Calc. \% N } 19,18 \\ \text{Tr.} \quad 18,91 \end{array}$$

$$\lambda_{\text{max.}}^{\text{alc.}} = 369 \text{ m}\mu \quad (\log \epsilon = 4,39)$$

$$\lambda_{\text{max.}}^{\text{CHCl}_3} = 373 \text{ m}\mu \quad (\log \epsilon = 4,40)$$

**Isopropyl-1 diacétyl-1,2 cyclopropane (VIII)** : Ajouter 0,1 molécule de diazoacétone à 0,1 molécule d'isopropyl-2 butène-1 one-3, selon la technique utilisée pour préparer l'umbellulone de méthyle ; décomposer la pyrazoline obtenue suivant la même technique :

$$E_{20} = 120^\circ$$

$$\text{Spectre UV} : \lambda_{\text{max.}}^{\text{alc.}} = 240 \text{ }\mu \quad (\log \epsilon = 3,18) \quad \text{et} \quad \lambda_{\text{max.}}^{\text{alc.}} = 279 \text{ m}\mu \quad (\log \epsilon = 2,43)$$

$$\text{Bis DNP F} = 239-240^\circ \quad (\text{alcool/pyridine}) \quad \text{Analyse } \text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_8\text{N}_8 \quad \begin{array}{l} \text{Calc. \% N } 21,21 \\ \text{Tr.} \quad 20,85 \end{array}$$

$$\lambda_{\text{max.}}^{\text{CHCl}_3} = 369 \text{ m}\mu \quad (\log \epsilon = 4,11)$$

**Umbellulone de synthèse (I)** : Chauffer 1 h sous reflux un mélange de 4,1 g de (VIII) et de 50 g de solution de soude à 5 % ; ajouter un peu d'alcool pour homogénéiser.

Refroidir le mélange et extraire à l'éther ; sécher la phase organique sur  $\text{SO}_4\text{Na}_2$  ; chasser le solvant et distiller :

$$E_{15} = 105 \quad \text{Rt} = 2,5 \text{ g } (70 \%)$$

$$\text{Spectre UV} : \lambda_{\text{max.}}^{\text{alc.}} = 220 \text{ m}\mu \quad (\log \epsilon = 3,81) - 265 \text{ m}\mu \quad (\log \epsilon = 3,38) \\ 310 \text{ m}\mu \quad (\text{infl.}) \quad (\log \epsilon = 2,32)$$

$$\text{Spectre IR } (\text{CCl}_4) : \nu \text{ C} = \text{O} : 5,83 \text{ }\mu \quad \nu \text{ C} = \text{C} : 6,17 \text{ }\mu \\ \nu \text{ gem diméthyl} : 7,21-7,30 \text{ }\mu$$

$$\text{Spectre IR } (\text{CHCl}_3) : \nu \text{ C} = \text{O} : 5,92 \text{ }\mu \quad \nu \text{ C} = \text{O} : 6,20 \text{ }\mu \\ \nu \text{ gem diméthyl} : 7,23-7,32 \text{ }\mu$$

DNP F=142-143° (alcool/benzène) (Cette DNP vient très lentement à froid)

$$\lambda_{\text{max.}}^{\text{CHCl}_3} = 393 \text{ m}\mu \quad (\log \epsilon = 4,48) \quad \text{Analyse} : \text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{N}_4 \quad \begin{array}{l} \text{Calc. \% N } 16,97 \\ \text{Tr.} \quad 17,22 \end{array}$$

**Umbellulone naturelle** : elle nous a été fournie par le Professeur EASTMAN.

$$\text{Spectre UV} : \lambda_{\text{max.}}^{\text{alc.}} = 220 \text{ m}\mu \quad (\log \epsilon = 3,78) \quad 265 \text{ m}\mu \quad (\log \epsilon = 3,45) \\ 310 \text{ m}\mu \quad (\text{infl.}) \quad (\log \epsilon = 2,28)$$

Spectre IR ( $\text{CCl}_4$ ) :  $\nu \text{ C} = \text{O}$  : 5,84  $\mu$   $\nu \text{ C} = \text{C}$  : 6,17  $\mu$   
 $\nu$  gem diméthyl : 7,22-7,30  $\mu$   
 ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu \text{ C} = \text{O}$  : 5,92  $\mu$   $\nu \text{ C} = \text{C}$  : 6,20  $\mu$   
 $\nu$  gem diméthyl : 7,24-7,32  $\mu$

DNP F = 134-135° (alcool/benzène) Analyse :  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{N}_4$  Calc. % N 16,97  
 Tr. 17,14  
 $\lambda_{\text{max.}}^{\text{CHCl}_3} = 393 \mu$  ( $\log \epsilon = 4,47$ ) F mél. = 115-120°

**Cyclopropyl-3 cyclohexène-2 one-1 (X, Tableau de la page 61) [181] :**

Préparer de l'acétyl cyclopropane par la méthode habituelle [185] et en faire la base de Mannich selon [164] ; condenser l'iodométhylate de cette base avec l'acétyl acétate d'éthyle sodé, par une réaction de ROBINSON-MANNICH, et saponifier la carbéthoxycétone obtenue, d'après le mode opératoire donné par Mlle BOYER [169].

$E_{18} = 128-130^\circ$  Analyse :  $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}$  Calc. % C 79,41 H 8,82  
 Tr. 79,12 8,91

Spectre UV :  $\lambda_{\text{max.}}^{\text{alc.}} = 248 \text{ m}\mu$  ( $\log \epsilon = 4,28$ ), 315  $\text{m}\mu$  (infl.) ( $\log \epsilon = 2,15$ )

Spectre IR ( $\text{CCl}_4$ ) :  $\nu \text{ C} = \text{O}$  : 6,04  $\mu$   $\nu \text{ C} = \text{C}$  : 6,20  $\mu$

DNP F = 169° (alcool/benzène) Analyse :  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{N}_4$  Calc. % N 17,72  
 Tr. 17,96

$\lambda_{\text{max.}}^{\text{CHCl}_3} = 395 \text{ m}\mu$  ( $\log \epsilon = 4,49$ )

---

## CONCLUSION

---

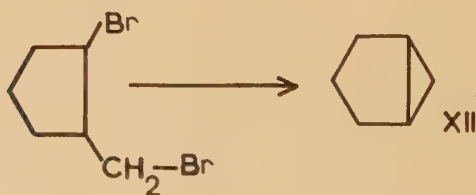
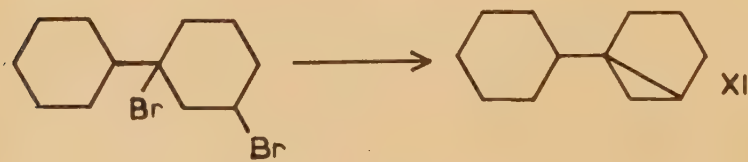
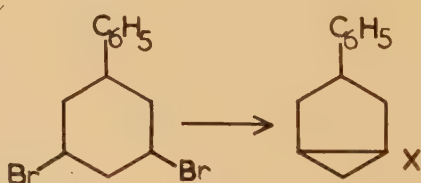
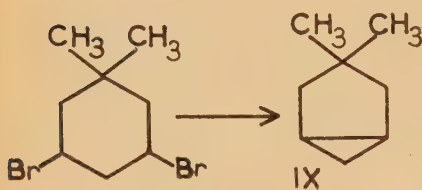
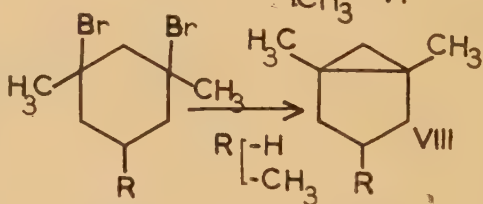
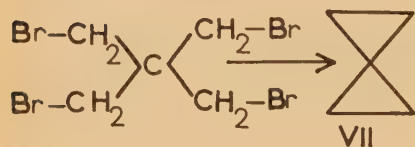
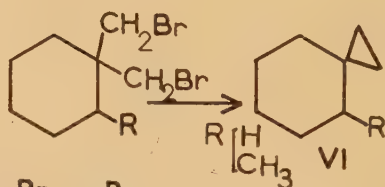
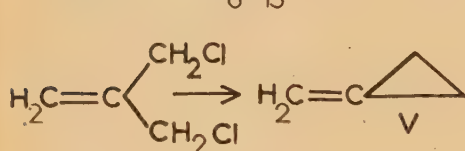
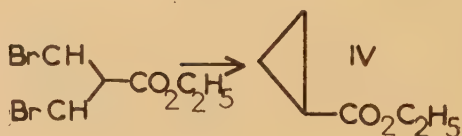
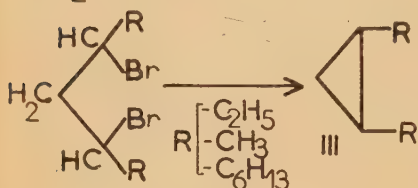
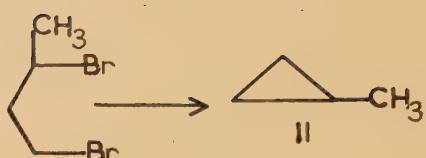
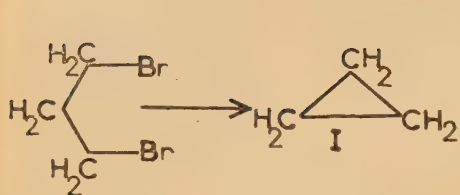
En conclusion, notre travail décrit essentiellement divers essais de synthèses de cétones cyclopropaniques nouvelles par des procédés déjà connus ; si la déshalogénéation d' $\alpha\alpha'$ -dibromocyclanones par le zinc ne nous a pas conduit à des cyclopropanones, l'action de la diazoacétone sur la double liaison d'esters acryliques ou de cétones vinyliques, réaction qui avait été assez peu utilisée jusqu'alors, nous a donné des composés cyclopropaniques bifonctionnels intéressants, où le noyau est disubstitué en 1-2' par les groupements acétyle et ester ou par deux fonctions acétyle.

Les divers isomères d'acétyl-2 carbométhoxy-1 cyclanes ont été étudiés non seulement en série cyclopropanique, mais encore avec les noyaux du cyclohexène et du bicyclo(2.2.1)heptène ; des méthodes de synthèse rapides et stéréospécifiques sont décrites ; les propriétés de ces esters cétoniques sont analogues dans les trois séries étudiées : en particulier, leur saponification par la soude conduit toujours à des acides de structure trans.

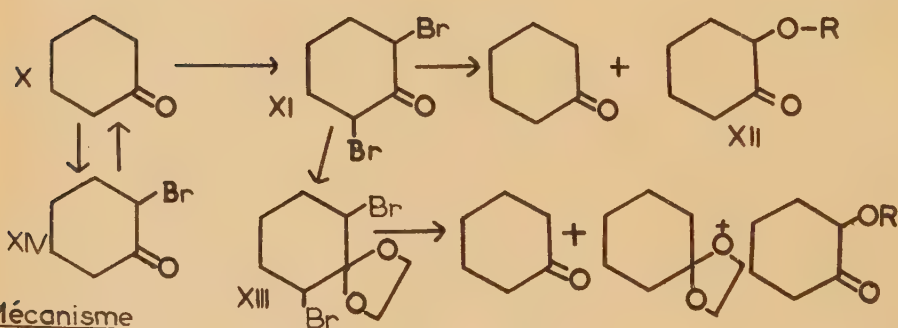
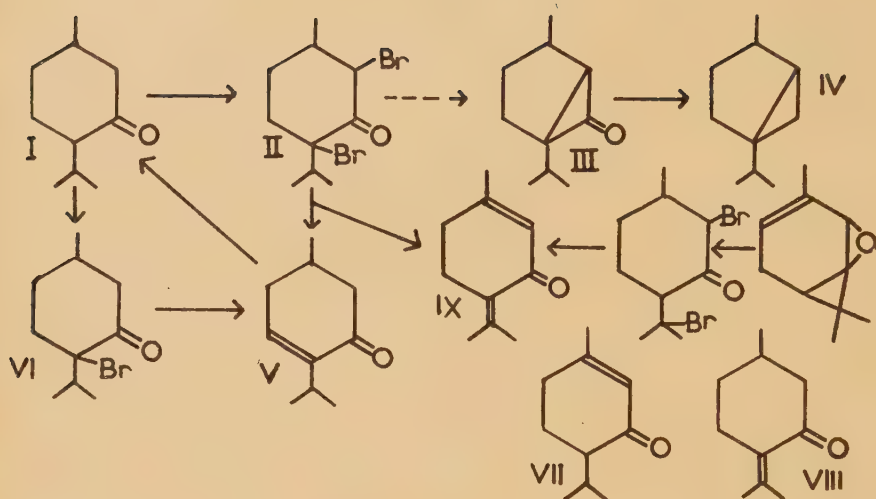
Les diacétyl cyclanes ont été tout particulièrement intéressants en série cyclopropanique, puisqu'ils nous ont permis, à la suite d'une réaction de cétolisation interne, de préparer l'umbellulone, cétone terpénique naturelle, que nous avons identifiée ; une étude des composés voisins de cette cétone met en relief ses caractéristiques spectrales, qui ne sont pas encore interprétées.



**TABLEAU A**



**T A B L E A U B**



Mécanisme

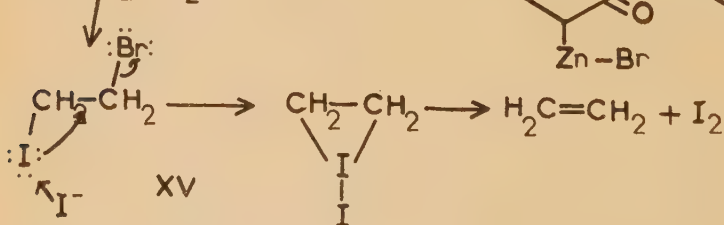
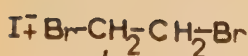
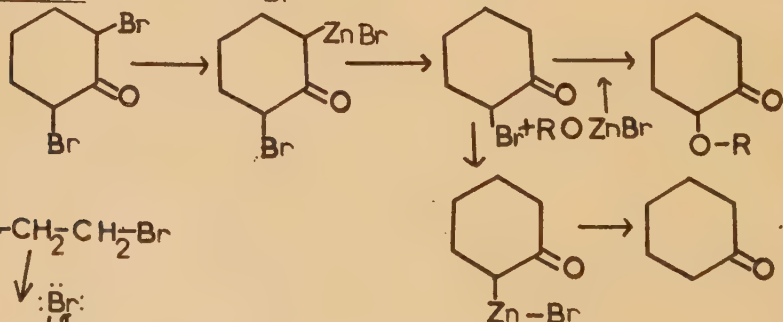
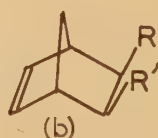
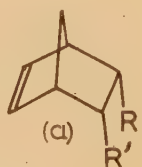
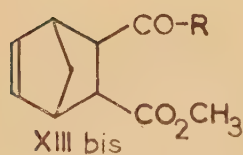
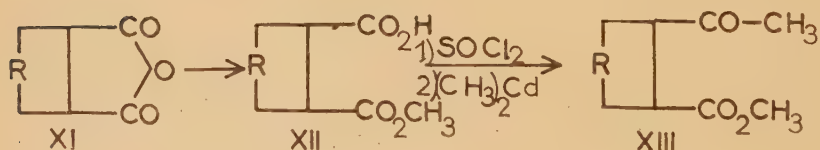
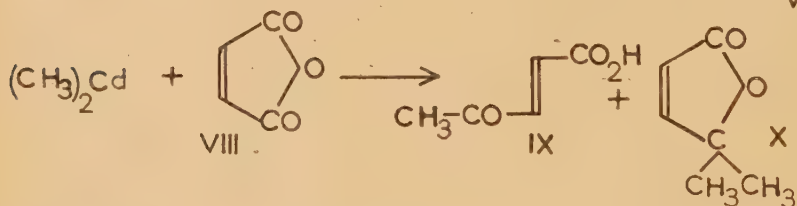
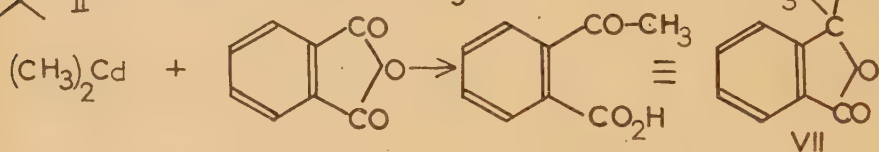
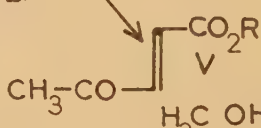
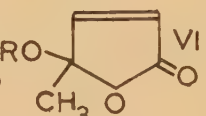
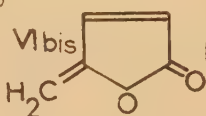
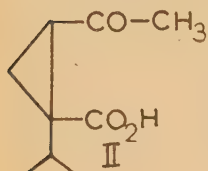
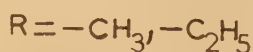
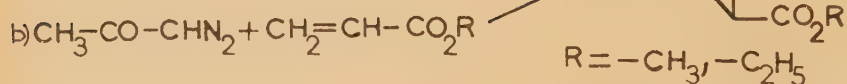
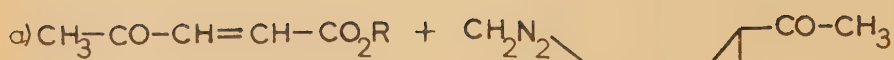


TABLEAU C



XIV

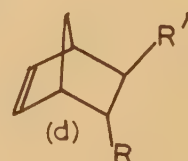
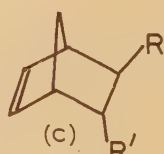
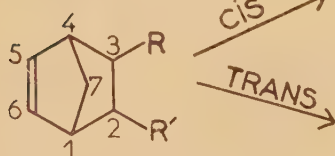
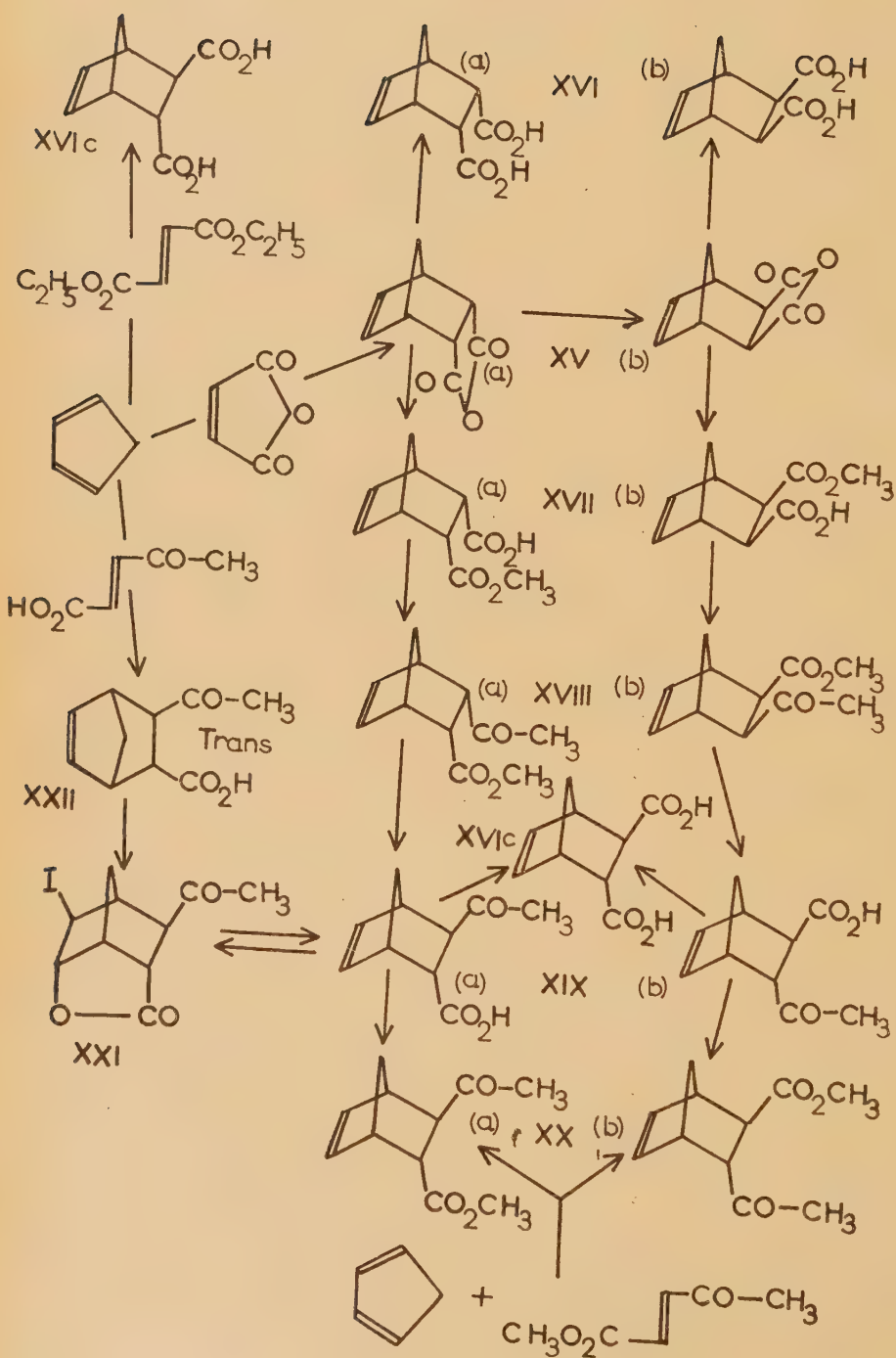


TABLEAU D



**T A B L E A U   E**

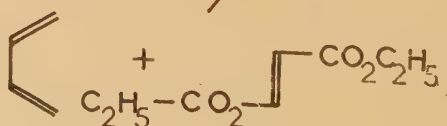
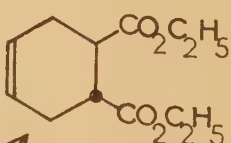
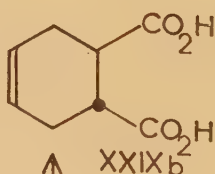
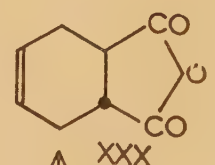
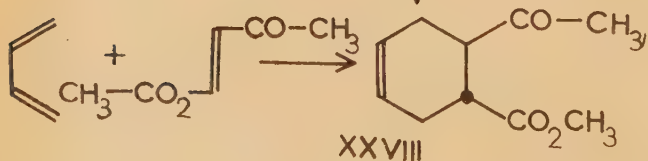
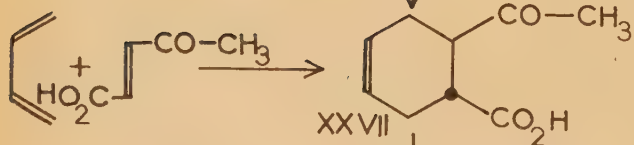
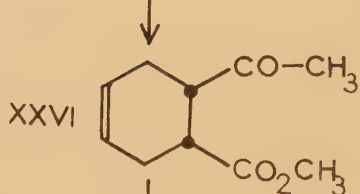
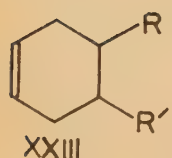
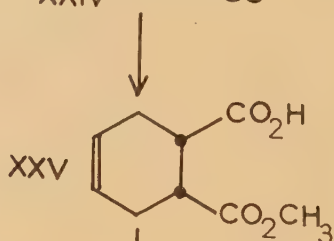
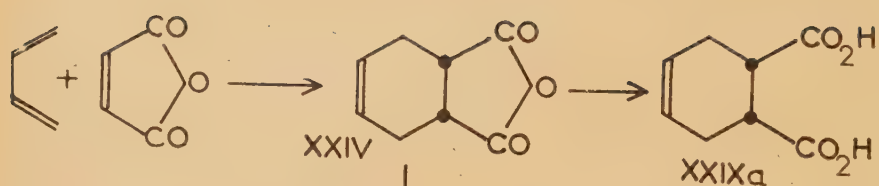


TABLEAU F



TABLEAU G

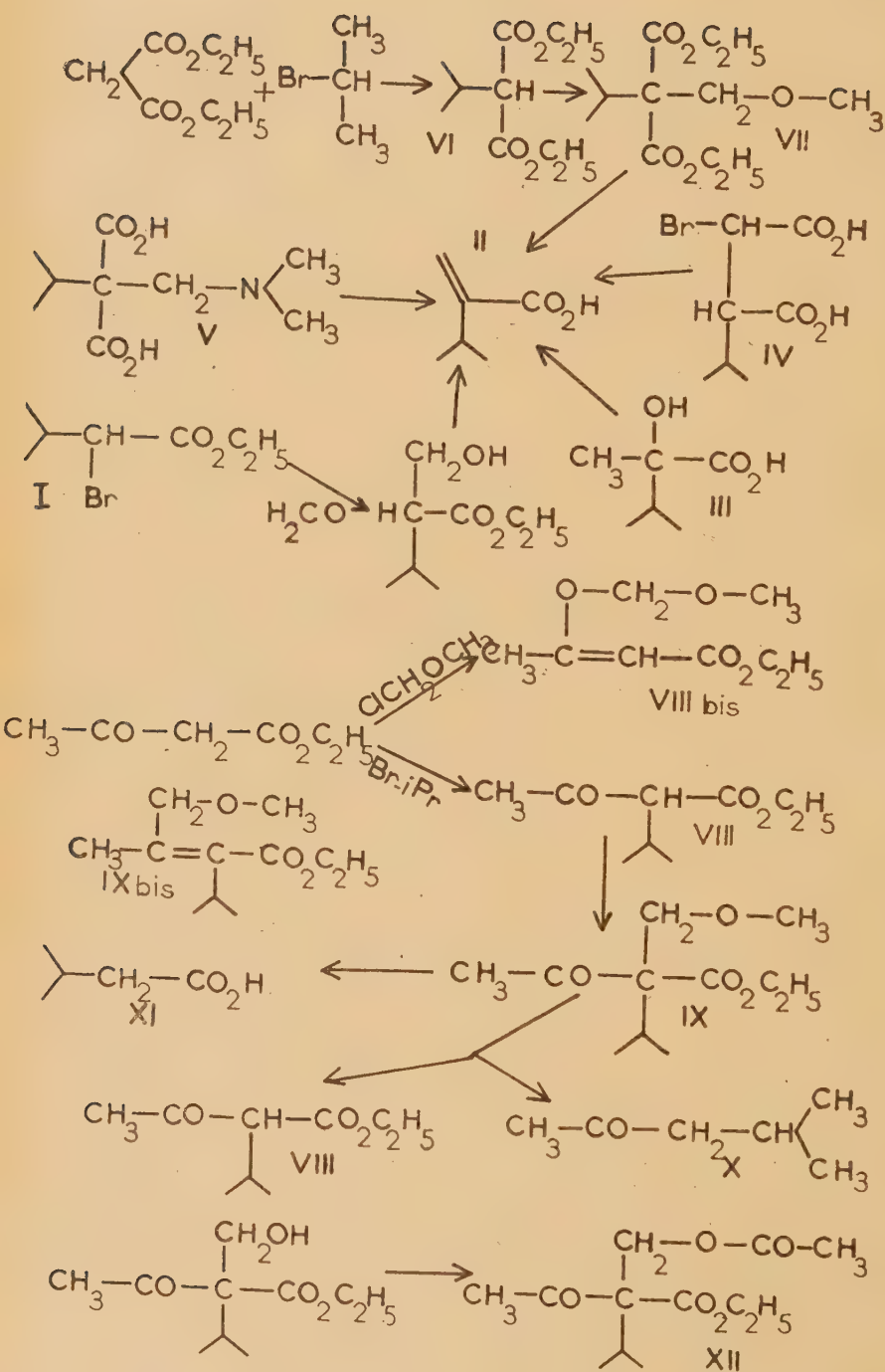


TABLEAU H

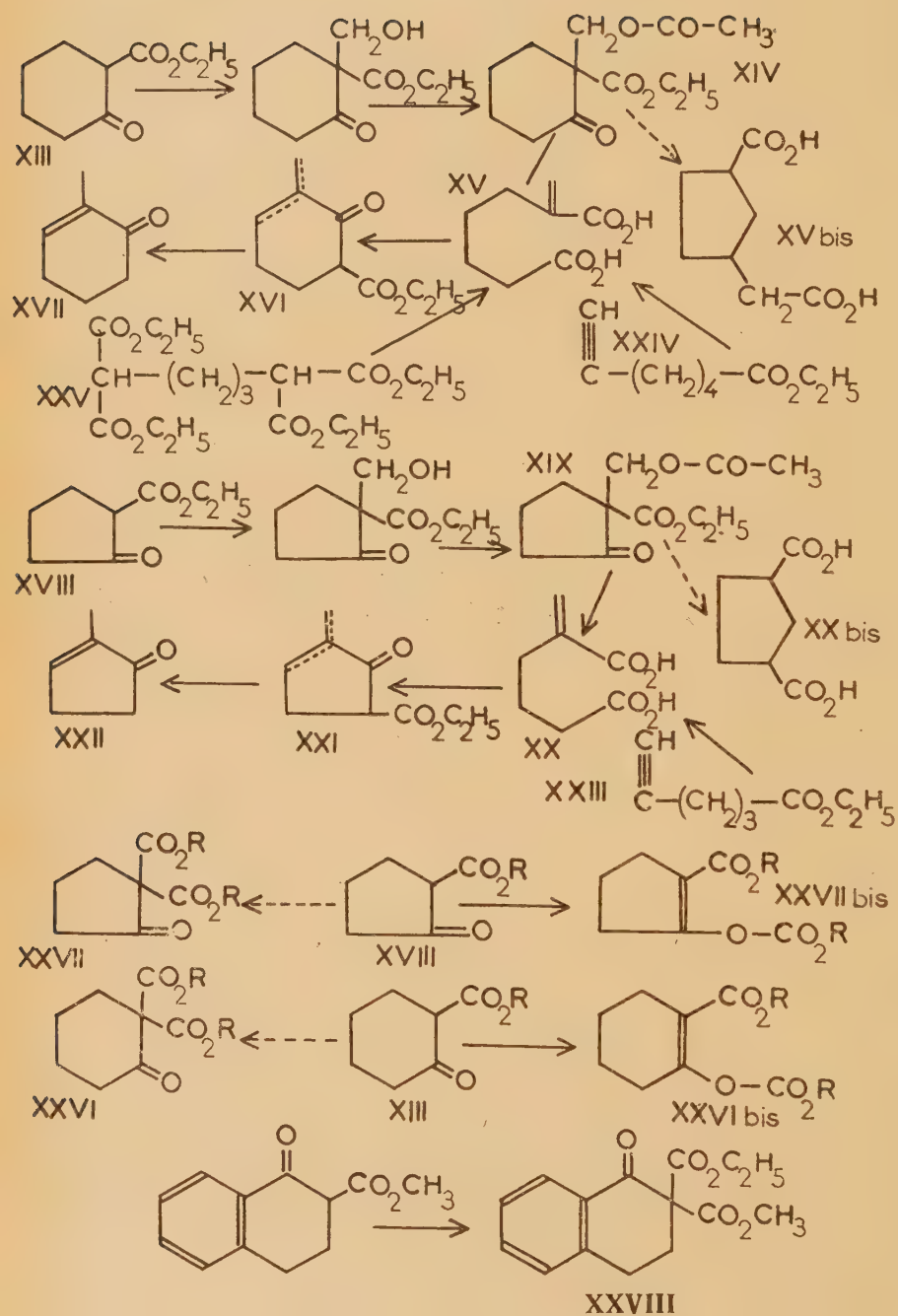
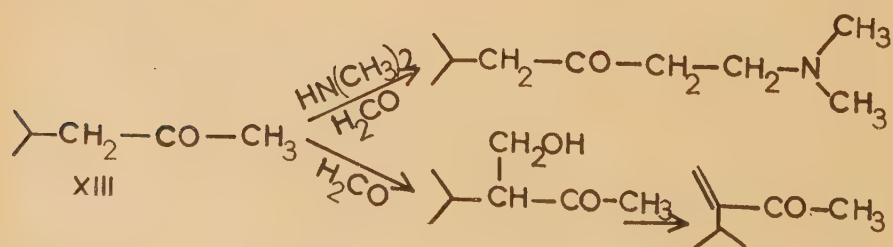
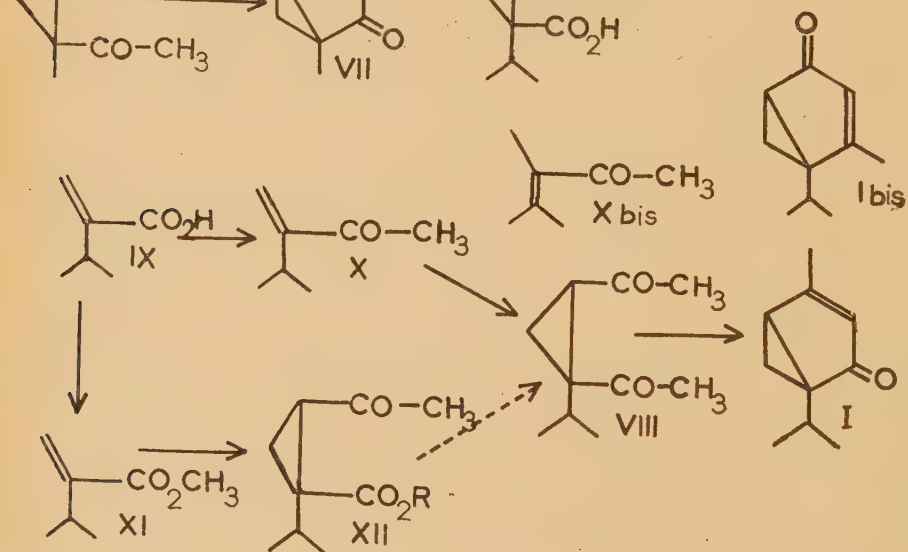


TABLEAU J



## BIBLIOGRAPHIE

---

- [1] GUSTAVSON. — *J. Prakt. Chem.* 1887-36-300, *Bull. Soc. Chim.* 1888-49-123.
- [2] DEMJANOFF. — *Ber.* 1895-28-22.
- [3] SHORTRIDGE, CRAIG, GREENLEE, DERFER, BOORD. — *J. Amer. Chem. Soc.* 1948-70-946.
- [4] FERRIS. — *J. Org. Chem.* 1955-20-780.
- [5] BROOKE, SMITH. — *J. Chem. Soc.* 1957-2732.
- [6] BOORD, DERFER, GREENLEE, GRAGSON. — *J. Amer. Chem. Soc.* 1953-75-3344.
- [7] MURRAY, STEVENSON. — *J. Amer. Chem. Soc.* 1944-66-314,812.
- [8] LEVINA, GIR, TRESHCHOVA. — *J. Chim. Gén. U.R.S.S.* 1956-26-920. Trad. Amér. p. 1045.
- [9] ZELINSKY, OUSPENSKY. — *Ber.* 1913-46-1466.
- [10] OUSPENSKY. — *J. Soc. Phys. Chim. R.* 1920-51-257. *Bull. Soc. Chim.* 1925-38-635.
- [11] OUSPENSKY. — *J. Soc. Phys. Chim. R.* 1920-51-245. *Bull. Soc. Chim.* 1925-38-634.
- [12] ZELINSKY, OUCHAKOFF. — *Bull. Soc. Chim.* 1924-35-484.
- [13] LABER. — *Ann. Chem.* 1954-588-79.
- [14] GUHA, NATH. — *Ber.* 1937-70-931.
- [15] MOUSSERON, JACQUIER, Mlle FRAISSE. — *C. R. Acad. Sci.* 1956-243-1880.  
JACQUIER, Mlle FRAISSE. — *Bull. Soc. Chim.* 1956-559.  
Mlle FRAISSE. — Thèse, Montpellier, 1956.
- [16] BÉSINET, JACQUIER. — *Bull. Soc. Chim.* 1957-988.  
BÉSINET. — Thèse, Montpellier, 1958.
- [17] DAUBEN, ALBRECHT, HOERGER, TAKIMOTO. — *J. Org. Chem.* 1958-23-457.
- [18] JACQUIER, SOULIER. — *Bull. Soc. Chim.* 1956, 750.  
JACQUIER, Mlle FRAISSE, BÉSINET, SOULIER. — XVI<sup>e</sup> Congrès international de Chimie pure et appliquée - Paris, 1957. — Résumé des communications tome II, p. 55.
- [19] Synthèses organiques, Masson, Paris, 1935, Tome I, p. 333.
- [20] GILLAM, LYNASCRA, PENFOLD, SIMONSEN. — *J. Chem. Soc.* 1941, 68.
- [21] BABYER. — *Ber.* 1895-28-1587.
- [22] WALLACH. — *Ann. Chem.* 1913-397-213.
- [23] ZACHAREWICZ. — *Chem. Abstr.* 1949-43-2976.
- [24] WALLACH, MEISTER. — *Ann. Chem.* 1908-362-276.
- [25] WOODWARD. — *J. Amer. Chem. Soc.* 1941-63-1123 et 1942-64-72, 76.

- GILLAM, STERN. — Electronic absorption spectroscopy Arnold, Londres, 1954, p. 94.
- [26] SOULIER, JACQUIER. — *Bull. Soc. Chim.* 1957, 108.
- [27] KOTZ, STEINHORST. — *Ann. Chem.* 1911-**379-22**.
- [28] TSCHUGAJEW. — *J. Soc. Phys. Chim. R.* 1903-**35-1151**. *Bull. Soc. Chim.* 1905-**34-213**.  
Idem : 1903-**35-182**, *Bull. Soc. Chim.* 1904-**32-244**.  
RICHTMAN, KREMERS. — *Amer. Chem. J.* 1897-**18-769**. *Bull. Soc. Chim.* 1897-**18-280**.  
Idem : 16-395. *Bull. Soc. Chim.* 1894-**12-1439**.  
WALLACH. — *Ann. Chem.* 1913-**397-213**.  
BIBB, Mc LAUGHLIN. — Brevet U.S. 2.619.504 *Chem. Abstr.* 1953-**47-9362**.
- [29] GINSBURG. — *Experientia*, 1951-**7-95**. *Chem. Abstr.* 1951-**45-9009**.
- [30] TREIBS, LUCIUS, KOGLER, BRESSLAUER. — *Ann. Chem.* 1953-**581-59**.
- [31] NAVES. — *Helv. Chim. Acta*, 1942-**25-732**.
- [32] PENFOLD, RAMAGE, SIMONSEN. — *J. Chem. Soc.* 1939-1496.
- [33] WALLACH. — *Ann. Chem.* 1917-**414-310** et 1924-**437-173**.
- [34] COREY. — *J. Amer. Chem. Soc.* 1953-**75-3297**.
- [35] METZE, SCHREIBER. — *Ber.* 1956-**89-2470**.
- [36] MOUSSERON, GRANGER. — *C. R. Acad. Sci.* 1937-**205-327** et 1938-**206-922**.  
MOUSSERON, MANON. — *C. R. Acad. Sci.* 1948-**226-1989**.  
MOUSSERON, JACQUIER, FONTAINE. — *Bull. Soc. Chim.* 1952-767.  
MARVEL, WALTON. — *J. Org. Chem.* 1942-**7-88**.  
NEWMAN, OWEN. — *J. Chem. Soc.* 1952-4713.
- [37] COULSON. — VALENCE Clarendon Press Oxford, 1956, p. 204, 205.
- [38] RAMIREZ, KIRBY. — *J. Amer. Chem. Soc.* 1952-**74-4331** et 1953-**75-6026**.
- [39] BRUN. — Thèse, Montpellier 1958, p. 8 à 13.
- [40] JAEGER, SMITH. — *J. Chem. Soc.* 1955-160.
- [41] HINE. — Physical Organic Chemistry Mc Graw-Hill New-York, 1956-185.
- [42] AMSTUTZ. — *J. Org. Chem.* 1944-**9-310**.
- [43] SCHUBERT, RABINOVITCH, LARSON, SIMS. — *J. Amer. Chem. Soc.* 1952-**74-4590**.
- [44] WINSTEIN, PRESSMAN, YOUNG. — *J. Amer. Chem. Soc.* 1939-**61-1645**.
- [45] HINE, BRADER. — *J. Amer. Chem. Soc.* 1955-**77-361**.
- [46] SCHUBERT, STEADLEY, RABINOVITCH. — *J. Amer. Chem. Soc.* 1955-**77-5755**.
- [47] OVEREND, TURTON, WIGGINS. — *J. Chem. Soc.* 1950-3504.
- [48] CONRAD, GUTHZEIT. — *Ber.* 1884-**17-2285**.
- [49] WOLFF. — *Ann. Chem.* 1891-**264-246** et 1891-**265-229**.
- [50] PAULY, GILMOUR, WILL. — *Ann. Chem.* 1914-**403-150**.
- [51] RAYMOND. — *J. Amer. Chem. Soc.* 1950-**72-3296** et 4304.
- [52] ROSSI, LAUCHENAUER. — *Helv.* 1947-**30-1501**.  
ROSSI, SCHINZ. — *Helv.* 1948-**31-1740**.
- [53] SHAW. — *J. Amer. Chem. Soc.* 1946-**68-2510**.
- [54] BOOTHE, KUSHNER, PETISI, WILLIAMS. — *J. Amer. Chem. Soc.* 1953-**75-3261**.
- [55] GROVE, WILLIS. — *J. Chem. Soc.* 1951-877.
- [56] AYRES, RAPHAEL. — *J. Chem. Soc.* 1958-1779.
- [57] FOURNIER. — *Bull. Soc. Chim.* 1910-**7-836**.
- [58] FIESER, NOVELLO. — *J. Amer. Chem. Soc.* 1942-**64-805**.
- [59] GUHA, KUPPUSAMI. — *J. Indian Inst. Sci.* 1939-**22A-275**, *Chem. Abstr.* 1940-**34-3256**.
- [60] BENNEVILLE. — *J. Org. Chem.* 1941-**6-462**.

- [61] FITTIG, GEISLER. — *Ann. Chem.* 1881-208-49.  
[62] WALTON. — *J. Org. Chem.* 1957, **22**-308.  
[63] GILMAN, ZOELLNER, SELBY. — *J. Amer. Chem. Soc.* 1933-55-1252 et 1932-54-1957.  
BRUN. — Thèse, Montpellier, 1958, p. 104, 125.  
[64] VAN DORP, ARENS. — *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, 1946-65-338. *Chem. Abstr.* 1946-40-6432.  
BILLIMORIA, MACLAGAN. — *J. Chem. Soc.* 1951-3067.  
DAUBEN, HOERGER. — *J. Amer. Chem. Soc.* 1951-73-1504.  
THEUS, SCHINZ. — *Helv.* 1956-39-1292.  
STAUFFACHER, SCHINZ. — *Helv.* 1954-37-1231.  
[65] DIELS, ALDER. — *Ann. Chem.* 1928-460-98.  
[66] CRAIG. — *J. Amer. Chem. Soc.* 1951-73-4889.  
[67] KWART, KAPLAN. — *J. Amer. Chem. Soc.* 1953-75-3356.  
[68] GILMAN, NELSON. — *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, 1936-55-518.  
[69] CASON. — *Chem. Rev.* 1947-40-15.  
[70] PINSON, FRIESS. — *J. Amer. Chem. Soc.* 1950-72-5333.  
[71] MIGRICHIAN. — *Organic Synthesis Reinhold*, New-York, 1957, *I*, p. 126.  
[72] ALDER, STEIN. — *Ann. Chem.* 1934-514-197.  
[73] VER NOOY, RONDESTVEDT. — *J. Amer. Chem. Soc.* 1955-77-3583.  
[74] HELLSTROM. — *Nature*, 1957-179-589 et *Chem. Abstr.* 1957-51-4558.  
[75] RONDESTVEDT, VER NOOY. — *J. Amer. Chem. Soc.* 1955-77-4878.  
[76] SHEN, WHITING. — *J. Chem. Soc.* 1950-1772.  
[77] DIELS, ALDER. — *Ber.* 1929-62-2087.  
[78] COPE, HERRICK. — *J. Amer. Chem. Soc.* 1950-72-984.  
[79] NAZAROV, KUCHEROV. — *Bull. Acad. Sci. U.R.S.S.* 1954-329. *Chem. Abstr.* 1955-49-5329.  
[80] WHITE, LANDIS. — *J. Org. Chem.* 1956-21-279.  
[81] DIXON, WIGGINS. — *J. Chem. Soc.* 1954-594.  
[82] ALDER, SCHUMACHER. — *Ann. Chem.* 1949-564-107.  
[83] ARNDT, AMENDE. — *Ber.* 1928-61-1122.  
[84] GUHA, MUTHANNA. — *Ber.* 1938-71-2665.  
[85] STAUDINGER. — *Helv.* 1924-7-402.  
[86] Mlle FRAISSE, JACQUIER. — *Bull. Soc. Chim.* 1957-986.  
[87] FIECHTER, SPIELBERG. — *Helv.* 1929-12-1153.  
[88] SCHENCK. — *Ber.* 1944-77-741 et 1947-80-226.  
[89] LEVISALLES. — *Bull. Soc. Chim.* 1957-997.  
[90] SOPOV. — *J. Chim. Gen. U.R.S.S.* 1956-26-1602. Trad. Amér. p. 1795.  
[91] ARMSTRONG, ROBINSON. — *J. Chem. Soc.* 1934-1650.  
[92] GOLDBERG, MÜLLER. — *Helv.* 1938-21-1701.  
[93] WASSERMANN. — *Helv.* 1930-13-207.  
[94] JEFFERY, VOGEL. — *J. Chem. Soc.* 1948-1804.  
ELDERFIELD, Mc CARTHY. — *J. Amer. Chem. Soc.* 1951-73-982.  
[95] ADAMS. — *Organic Reactions Wiley and Sons*, New-York, *I*, p. 50.  
[96] *Organic Syntheses Wiley and Sons* New-York, Coll. Vol. *II*, p. 461.  
[97] VOGEL. — *Practical organic chemistry*, Longmans, Green et Co Londres, 1956, p. 913.  
[98] LANGLOIS, WOLFF. — *J. Amer. Chem. Soc.* 1948-70-2624.  
[99] HELBERGER. — *Ann. Chem.* 1936-522-269.  
[100] EISNER, ELVIDGE, LINSTAD. — *J. Chem. Soc.* 1951-1501.  
[101] D'YAKONOV, MYZNIKOVA. — *Chem. Abstr.* 1955-49-883.  
[102] KOMPPA, ROHRMANN. — *Ann. Chem.* 1934-509-259.  
[103] TURNER. — *J. Amer. Chem. Soc.* 1950-72-818.  
[104] DUPONT. — *C. R. Acad. Sci.* 1914-158-1349.  
[105] MARIELLA, RAUBE. — *J. Amer. Chem. Soc.* 1952-74-518.

- [106] FETIZON, FRITEL, BARANGER. — *C. R. Acad. Sci.* 1954-**238**-2542.
- [107] BURGER, YOST. — *J. Amer. Chem. Soc.* 1948-**70**-2198.
- [108] GUTSCHE. — *J. Amer. Chem. Soc.* 1948-**70**-4150.
- [109] DAUBEN, HOERGER. — *J. Amer. Chem. Soc.* 1951-**73**-1505.
- [110] COOKSON, WARIYAR. — *J. Chem. Soc.* 1956-2302.
- [111] BLAISE, LUTTRINGER. — *Bull. Soc. Chim.* 1905-**33**-760 et 1905-**33**-635.  
BLAISE. — *C. R. Acad. Sci.* 1902-**134**-551.
- [112] DARZENS. — *C. R. Acad. Sci.* 1911-**152**-445.
- [113] SEMENOF. — *J. Soc. Phys. Chim. R.* 1899-**31**-115. *Bull. Soc. Chim.* 1899-**22**-727.
- [114] KOGL, VERBEEK, ERXLIEBEN, BORG. — *Z. Physiol. Chem.* 1943-**279**-136.
- [115] MANNICH, RITSERT. — *Ber.* 1924-**57**-1116.  
MANNICH, GANZ. — *Ber.* 1922-**55**-3486.  
MANNICH, KATHER. — *Ber.* 1920-**58**-1368.
- [116] SIMONSEN. — *J. Chem. Soc.* 1920-**117**-564.
- [117] SIMONSEN. — *J. Chem. Soc.* 1908-**93**-1777.  
Synthèses organiques, Masson, 1935, Tome I, p. 303.
- [118] VOGEL. — *Practical organic chemistry*, Longmans, Green et Co, Londres, 1956, p. 481.  
BISCHOFF. — *Ber.* 1895-**28**-2620.
- [119] *Organic Syntheses* J. Wiley and Sons New-York, 1947, Tome **27**, p. 35.
- [120] GILLAM, STERN. — *Electronic absorption spectroscopy*, Arnold, Londres, 1954, p. 224-225.
- [121] LAPWORTH, MELLOR. — *J. Chem. Soc.* 1915-**107**-1273.
- [122] SIMONSEN, STOREY. — *J. Chem. Soc.* 1909-**95**-2106.
- [123] LINSTEAD, OWEN, WEBB. — *J. Chem. Soc.* 1953-1211.
- [124] *Organic Syntheses* J. Wiley and sons New-York, 1946, Coll. Vol. *II*, p. 531.
- [125] GAULT, BURKHARD. — *Bull. Soc. Chim.* 1938-**5**-385.  
*C. R. Acad. Sci.* 1934-**199**-795.  
GAULT, WENDLING. — *Bull. Soc. Chim.* 1936-**5**-53 et 369.  
*C. R. Acad. Sci.* 1934-**199**-1052.
- [126] KI-WEI HIONG. — *Ann. Chim.* 1942-**17**-269 et *Bull. Soc. Chim.* 1941-482.
- [127] Mlle DALTROFF. — *Ann. Chim.* 1940-**14**-207 et *C. R. Acad. Sci.* 1939-**209**-997.
- [128] OWEN, PETO. — *J. Chem. Soc.* 1956-1146.
- [129] JONES, WHITHAM, WHITING. — *J. Chem. Soc.* 1954-1865.
- [130] SIMONSEN. — *J. Chem. Soc.* 1915-**107**-783.
- [131] NIELSEN. — *J. Org. Chem.* 1957-**22**-1539.
- [132] KOMPPA, TALVITIE. — *Ann. Acad. Sci. Fennicae.* 1941-A 57-N° 15, p. 3, *Chem. Abstr.* 1944-**38**-5496.
- [133] JOHNSON, LINDSEY, JONES. — *J. Amer. Chem. Soc.* 1956-**78**-461.
- [134] STILLMAN. — *Ber.* 1880-**13**-629.
- [135] POWER, LEES. — *J. Chem. Soc.* 1904-**85**-629.  
LEES. — *J. Chem. Soc.* 1904-**85**-645.
- [136] TUTIN. — *J. Chem. Soc.* 1906-**89**-1104 et 1908-**83**-252.
- [137] SEMMLER. — *Ber.* 1907-**40**-5019 et 1908-**41**-3988.
- [138] RYDON. — *J. Chem. Soc.* 1936-829.  
PHILIPS, RAMAGE, SIMONSEN. — *J. Chem. Soc.* 1936, 828.  
GUHA, MUTHANNA. — *Ber.* 1938-**71**-2668.  
RANGANATHAN. — *Current Sci.* 1936-**5**-20, *Chem. Abstr.* 1936-**30**-7546.  
*J. Indian Chem. Sci.* 1936-**13**-419, *Chem. Abstr.* 1936-**30**-8173.
- [139] GUHA, MUTHANNA. — *Ber.* 1938-**71**-2665.
- [140] GILLAM, WEST. — *J. Chem. Soc.* 1945-95.
- [141] GILLAM, MOSS. — *Nature*, 1953-**172**-385.
- [142] EASTMAN, OKEN. — *J. Amer. Chem. Soc.* 1953-**75**-1029.
- [143] EASTMAN. — *J. Amer. Chem. Soc.* 1954-**76**-4115.

- [144] EASTMAN, SELOVER. — *J. Amer. Chem. Soc.* 1954-**76**-4118.  
[145] EASTMAN, FREEMAN. — *J. Amer. Chem. Soc.* 1955-**77**-6642.  
[146] EASTMAN, BURROWS. — *J. Amer. Chem. Soc.* 1957-**79**-3756.  
[147] EASTMAN, SMITH. — *J. Amer. Soc.* 1957-**79**-5500.  
SMITH. — Thèse univ. STANFORD, 1956, Univ. microfilms, n° 20.467.  
[148] HEILMAN, DE GAUDEMARIS, ARNAUD. — *C. R. Acad. Sci.* 1952-**234**-1177.  
[149] JACQUIER, MOUSSERON, Mlle BOYER. — *Bull. Soc. Chim.* 1956-1653.  
Mlle S. BOYER. — Thèse, Montpellier, 1955, p. 102.  
[150] COLONGE, CUMET. — *Bull. Soc. Chim.* 1947-838.  
[151] EVANS, GILLAM. — *J. Chem. Soc.* 1941-815.  
GILLAM. — Electronic absorption spectroscopy, Arnold, Londres, 1954, p. 94, 95.  
[152] BRUN. — Thèse, Montpellier, 1958, p. 48.  
[153] BLACK, BUCHANAN, JARVIE. — *J. Chem. Soc.* 1956-2971.  
KUHN, SCHINZ. — *Helv.* 1953-**36**-161.  
[154] BEILSTEIN. — Handbuch der organischen Chemie, Verlag-Berlin, Tome VII, 1926, p. 79, 80.  
[155] ROGERS. — *J. Amer. Chem. Soc.* 1947-**69**-2544.  
[156] MARIELLA, PETERSON, FERRIS. — *J. Amer. Chem. Soc.* 1948-**70**-1494.  
MARIELLA, RAUBE. — *J. Amer. Chem. Soc.* 1952-**74**-518 et 521.  
[157] JACQUIER. — *J. Chim. Phys.* 1957-**54**-127.  
[158] MUSIC, MATSEN. — *J. Amer. Chem. Soc.* 1950-**72**-5256.  
ROBERTSON, MUSIC, MATSEN. — *J. Amer. Chem. Soc.* 1950-**72**-5260.  
[159] KLOTZ. — *J. Amer. Chem. Soc.* 1944-**66**-88.  
[160] ROBERTS, BENNETT, ARMSTRONG. — *J. Amer. Chem. Soc.* 1950-**72**-3329.  
[161] ROBERTS, MAZUR. — *J. Amer. Chem. Soc.* 1951-**73**-2509.  
[162] BERGSTROM, SIEGEL. — *J. Chem. Amer. Soc.* 1952-**74**-145.  
[163] ROBERTS, MAZUR. — *J. Amer. Chem. Soc.* 1951-**73**-3543.  
[164] SMITH, ROGIER. — *J. Amer. Chem. Soc.* 1951-**73**-3840.  
[165] ALBERMANN, HASZELDINE, KIPPING. — *J. Chem. Soc.* 1952-3285.  
[166] BRAUDE, JONES, STERN. — *J. Chem. Soc.* 1947-1087.  
[167] GRUMMIT, CHRISTOPH. — *J. Amer. Chem. Soc.* 1949-**71**-4157.  
[168] KIERSTEAD, LINSTAD, WEEDON. — *J. Chem. Soc.* 1953-1800.  
[169] DOWNES, GILL, LIONS. — *J. Amer. Chem. Soc.* 1950-**72**-3464.  
Mlle S. BOYER. — Thèse, Montpellier, 1955, p. 165.  
[170] WALKER. — *J. Amer. Chem. Soc.* 1955-**77**-3664.  
[171] BOWDEN, BRAUDE, JONES, WEEDON. — *J. Chem. Soc.* 1946-49.  
[172] COREY, BURKE. — *J. Amer. Chem. Soc.* 1954-**76**-5257.  
[173] MARIELLA, RAUBE. — *J. Org. Chem.* 1953-**18**-282.  
[174] GILLAM, WEST. — *J. Chem. Soc.* 1941-811 et 1942-486.  
[175] NAVES. — *Helv.* 1945-**28**-701.  
[176] Synthèses organiques Masson, Paris, 1935, Tome I, p. 303.  
[177] WAGNER, ZOOK. — In Synthetic organic chemistry, J. Wiley and Sons, 1953, p. 352.  
[178] Organic syntheses, J. Wiley and Sons, Coll. Vol. II, p. 116.  
[179] KUEHL, LINSTAD, ORKIN. — *J. Chem. Soc.* 1950-2217.  
[180] BRUN. — Thèse, Montpellier, 1958, p. 60.  
[181] JACQUIER, SOULIER, Mlle CALMELS. — *Bull. Soc. Chim.* 1958-922.  
[182] JACQUIER, SOULIER. — *Bull. Soc. Chim.* 1958-1319.  
[183] NAVES, PAPAZIAN. — *Helv.* 1942-**25**-1023.  
[184] HART, CURTIS. — *J. Amer. Chem. Soc.* 1956-**78**-112.  
[185] Organic Syntheses, J. Wiley and Sons, New-York, 1951, Tome 31, p. 74.  
[186] MOUSSERON, JACQUIER, SOULIER. — *C. R. Acad. Sci.* 1958-**247**-665.  
JACQUIER, SOULIER. — *Bull. Soc. Chim.* 1958-**921**-922.



## TABLE DES MATIÈRES

|                                                                                                                     |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| AVANT - PROPOS .....                                                                                                | 9  |
| INTRODUCTION .....                                                                                                  | 11 |
| PREMIÈRE PARTIE                                                                                                     |    |
| Déshalogénéation zincique d' $\alpha\alpha'$ -dibromocyclanones .....                                               | 13 |
| 1 — Déshalogénéation zincique de la dibromomenthone .....                                                           | 15 |
| 2 — Déshalogénéation zincique de la dibromo-2,6 cyclohexanone .....                                                 | 17 |
| 3 — Conclusion. Discussion des résultats .....                                                                      | 19 |
| Partie expérimentale .....                                                                                          | 21 |
| DEUXIÈME PARTIE                                                                                                     |    |
| Synthèse et stéréochimie d'acétyl-2 carbométhoxy-1 cyclanes .....                                                   | 25 |
| 1 — Généralités .....                                                                                               | 25 |
| 2 — Série du bicyclo(2.2.1)heptène .....                                                                            | 29 |
| 3 — Série du cyclohexène .....                                                                                      | 32 |
| 4 — Série du cyclopropane .....                                                                                     | 33 |
| 5 — Diacétyl cyclanes .....                                                                                         | 34 |
| 6 — Conclusion. ....                                                                                                | 37 |
| Partie expérimentale .....                                                                                          | 38 |
| TROISIÈME PARTIE                                                                                                    |    |
| Synthèse de l'umbellulone .....                                                                                     | 47 |
| 1) Hydrolyse de cétones et esters $\alpha$ -oxyméthylés.<br>Synthèse de l'acide $\alpha$ -isopropyl acrylique ..... | 48 |
| 2) Voie d'accès à l'umbellulone .....                                                                               | 54 |
| 3) Etude spectrale de l'umbellulone .....                                                                           | 56 |
| Partie expérimentale .....                                                                                          | 61 |
| CONCLUSION .....                                                                                                    | 71 |
| BIBLIOGRAPHIE .....                                                                                                 | 83 |

DEUXIÈME THÈSE :

PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ

---

Vu et approuvé :  
Montpellier, le

*Le Doyen  
de la Faculté des Sciences :*

signé : P. MATHIAS.

Montpellier, le 7 Février 1959.

Vu et permis d'imprimer :

*Le Recteur  
de l'Académie de Montpellier :*

Signé : RICHARD.



